

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-133264

(43)Date of publication of application : 23.05.1995

(51)Int.Cl.

C07D233/88

A61K 31/415

A61K 31/425

A61K 31/44

A61K 31/47

C07D277/50

C07D277/54

C07D401/04

C07D403/06

C07D409/04

C07D417/04

C07D417/04

C07D417/04

C07D417/12

C07D487/04

// (C07D403/06

C07D209:00

C07D233:00 )

(C07D487/04

C07D233:00

C07D253:00 )

(21)Application number : 06-027096

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 25.02.1994

(72)Inventor : YASUMURA KOICHI  
MIYAJIMA KEISUKE  
NAGAHAMA TAKAO  
ISHIKAWA SHINTARO  
TOYAMA YUKO  
SUGIYAMA KAZUHISA

(30)Priority

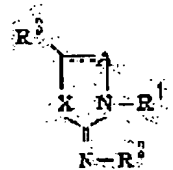
Priority number : 05 37720  
05230243Priority date : 26.02.1993  
16.09.1993Priority country : JP  
JP

(54) INHIBITOR OF MAILLARD REACTION

## (57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain the subject inhibitor, containing a compound expressed by a specific formula as an active ingredient and useful as a therapeutic medicine for diabetes and various diseases concerned with aging.

**CONSTITUTION:** This inhibitor contains a compound expressed by the formula [R1 is H, a lower alkoxy-carbonyl-lower alkyl, a phenyl-lower alkyl or a (substituted)phenyl; R2 is amino, phenylsulfonylamino or N=R4 (R4 is a lower alkylidene, a lower cycloalkylidene, etc.); R3 is H, a lower alkyl, a lower alkenyl, a phenyl-lower alkoxy-lower alkyl, a (hydroxyl group-containing) phenyl, etc.; X is S, N(R10) (R10 is H or a lower alkoxy-carbonyl-lower alkyl); the symbol is single bond (A is carbonyl in this case) or double bond [A is =C(R11) in this case (R11 is a lower alkyl, a lower alkoxy-carbonyl-lower alkyl, etc.)]] e.g.



5-(4-benzyloxybenzyl)-2-isopropylidenehydrazinoimidazolidin-4-one.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]	26.06.1995
[Date of sending the examiner's decision of rejection]	
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]	
[Date of final disposal for application]	
[Patent number]	2821661
[Date of registration]	04.09.1998
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]	
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]	
[Date of extinction of right]	

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-133264

(43) 公開日 平成7年(1995)5月23日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 233/88				
A 6 1 K 31/415	A D P	9454-4C		
31/425		9454-4C		
31/44		9454-4C		
31/47		9454-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-27096

(22) 出願日 平成6年(1994)2月25日

(31) 優先権主張番号 特願平5-37720

(32) 優先日 平5(1993)2月26日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(31) 優先権主張番号 特願平5-230243

(32) 優先日 平5(1993)9月16日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000206956  
大塚製薬株式会社  
東京都千代田区神田司町2丁目9番地

(72) 発明者 安村 貢一  
滋賀県大津市打出浜8番11-401

(72) 発明者 宮嶋 啓介  
滋賀県大津市真野1-13-410号

(72) 発明者 長濱 貴男  
滋賀県大津市坂本7丁目30番56号

(72) 発明者 石川 伸太郎  
滋賀県大津市堅田1丁目8番63号

(74) 代理人 弁理士 三枝 英二 (外4名)

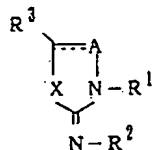
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メイラード反応阻害剤

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 メイラード反応阻害剤及びその有効成分化合物を提供する。

【構成】 本発明のメイラード反応阻害剤は、一般式



で示される化合物又はその塩から選ばれる化合物の少なくとも一つを有効成分として含有するものである。〔式中、R<sup>1</sup>はH、基-CH<sub>2</sub>-COOR<sup>b</sup> (R<sup>b</sup>は低級アルキル基)等; R<sup>2</sup>はNH<sub>2</sub>、基-N=R<sup>a</sup> (R<sup>a</sup>はイソプロピリデン、ベンジリデン等); R<sup>3</sup>はH、低級アルキル基、基-CH<sub>2</sub>-Het、基-CH<sub>2</sub>-NH-COOR<sup>c</sup> (R<sup>c</sup>はH、低級アルキル基、ベンジル基等)、基-CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>a</sup> (R<sup>a</sup>はカルボニルとアシド結合したアミノ酸残基、NII-Het等); Xは-S-または-N(R<sup>10</sup>)- (R<sup>10</sup>はH、基-CH<sub>2</sub>-COOR<sup>b</sup>等); Aは-CO-又は=C(R<sup>11</sup>)-

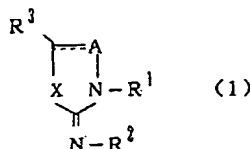
(R<sup>11</sup>は低級アルキル基、ピリジル基、チェニル基、(置換)フェニル基等); Hetは5~6員の含N/ S不飽和異項環; を示す)

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



【式中、 $R^1$  は水素原子、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基を示す。 $R^2$  はアミノ基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基及び低級アルカノイルアミノ基から選ばれる基を有することのあるフェニルスルホニルアミノ基又は基- $N=R^4$  ( $R^4$  は低級アルキリデン基、低級シクロアルキル基を1～2個有する低級アルキリデン基、低級シクロアルキリデン基、ジフェニル低級アルキリデン基又はフェニル低級アルキリデン基を示す)を示す。 $R^3$  は水素原子；低級アルキル基；低級アルケニル基；フェニル低級アルコキシ低級アルキル基；水酸基を有することのあるフェニル基；窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1～2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基（該ヘテロ環はベンゼン環と縮合してもよく、該ヘテロ環上及び縮合したベンゼン環上に置換基として水酸基を有していてもよい）；基-W- ( $NH$ )  $b$ - $CO-OR^5$  ( $W$ は低級アルキレン基を示し、 $R^5$  は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基を示し、 $b$ は0又は1を示す。)；基-Z- $CO-R^6$  (該基中Zは低級アルキレン基を示し、 $R^6$  は基-Tyr ( $OR^{a1}$ ) -  $OR^{b1}$ 、基-Leu- $OR^{b2}$ 、基-Tyr- $OR^{b3}$ 、基-Asp ( $OR^{a2}$ ) -  $OR^{b4}$ 、基-Ph-Gly- $OR^{b5}$  (各基中 $R^{a1}$ 及び $R^{a2}$ は水素原子又はベンジル基、 $R^{b1}$ 、 $R^{b2}$ 、 $R^{b3}$ 、 $R^{b4}$ 及び $R^{b5}$ は水素原子又は低級アルキル基である)又は基-N ( $R^7$ ) -  $R^7$  ( $R^7$  は低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級シクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、モルホリノ基、ハロゲン化低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ

2

基及び6-低級アルカノイルオキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基、ナフチル基、3, 4-ジヒドロカルボスチリル基、モルホリノ基、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1～2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基を示し、 $R^7$  は水素原子又は低級アルキル基を示す)を示す)；又は基

【化2】



【Bは低級アルキレン基を示し、 $R^8$  は水酸基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェノキシ基、フェニル低級アルキル基、低級アルキルチオ基、ハロゲン原子を有することのあるフェニルチオ基、フェニル低級アルキルチオ基、ハロゲン原子を1～3個有することのあるベンゾイルアミノ基又は基-O-D- $R^9$  (Dは低級アルキレン基を示し、 $R^9$  はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基（該フェニル環はベンゼン環又はシクロヘキサン環と縮合してもよい）、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1個有する5員又は6員の飽和もしくは不飽和ヘテロ環基（該ヘテロ環はベンゼン環と縮合してもよく、該ヘテロ環上及び該ヘテロ環と縮合したベンゼン環上に置換基として水酸基及び低級アルキル基から選ばれる基を1～5個有していてもよい）、低級シクロアルキル基又はナフトキノンを示す)を示し、 $n$ は0又は1～3の整数を示す)を示す。 $X$ は-S-又は-N ( $R^{10}$ ) - ( $R^{10}$ は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示す)を示す。

【化3】

は単結合又は二重結合を示す。但し

【化4】

が単結合を示す時はAはカルボニル基を示すものとし、

【化5】

が二重結合を示す時はAは $=C(R^{11})-$  ( $R^{11}$ はハロゲン原子を1～3個有することのある低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、ピリジル基、チエニル基、チアゾリル基、フェニル環上に低級アルコキシ基を1～2個有することのあるフェニルカルバモイル低級アルキル基又は基

【化6】

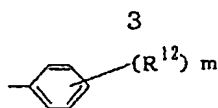
10

20

30

40

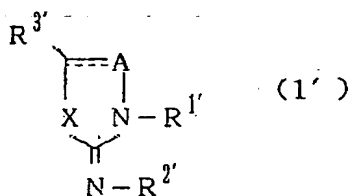
50



( $R^{12}$ はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、フェニルチオ基又はフェニル環上にハロゲン原子を1～3個有することのあるフェニル低級アルコキシ基を示し、 $m$ は0又は1～3の整数を示す)を示す)を示すものとする。また、上記 $R^4$ と $R^{10}$ とは互いに結合して6～8員環を形成してもよい(但しこの環を形成する場合には、 $A$ はカルボニル基を示す)。但し、 $R^3$ が水素原子を示し且つ $A$ がカルボニル基を示す場合には、 $R^1$ は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示してはならない。また $R^3$ と $R^{11}$ とは互いに結合して5～8員環を形成してもよい。)で示される化合物及びその塩から選ばれる化合物の少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とするメイラード反応阻害剤。

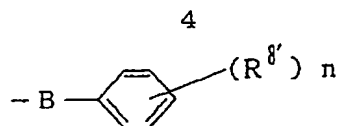
【請求項2】 一般式

【化7】



〔式中、 $R^{1'}$ は水素原子、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基を示す。 $R^{2'}$ は基- $N=R^{4'}$ ( $R^{4'}$ は低級アルキリデン基、ジフェニルメチレン基又はフェニル低級アルキリデン基を示す)を示す。 $R^{3'}$ は水素原子、低級アルキル基、基- $CH_2-CO-OR^{5'}$ ( $R^{5'}$ は水素原子又は低級アルキル基を示す)、水酸基を有することのあるフェニル基、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基、基- $CH_2-CO-NHR^{6'}$ ( $R^{6'}$ は低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、置換基としてカルボキシ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基を1～2個有することのあるフェニル基又は3, 4-ジヒドロカルボステリル基を示す)、フェニル低級アルコキシ低級アルキル基又は基

【化8】



{ $B$ は低級アルキレン基を示す。 $R^{8'}$ は水酸基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェノキシ基、フェニル低級アルキル基、低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、フェニル低級アルキルチオ基、ハロゲン原子を1～3個有することのあるベンゾイルアミノ基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル低級アルコキシ基(該基のフェニル環はベンゼン環又はシクロヘキサン環と縮合してもよい)、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1個有する5員又は6員の飽和もしくは不飽和ヘテロ環低級アルコキシ基(該ヘテロ環はベンゼン環と縮合してもよく、該ヘテロ環上に置換基として水酸基及び低級アルキル基から選ばれる基を1～5個有していてもよい)又は基- $O-D-R^{9'}$ ( $D$ は低級アルキレン基を示し、 $R^{9'}$ はシクロ低級アルキル基又はナフトキノ基を示す)を示す。 $n$ は0又は1～3の整数を示す)を示す。 $X$ は-S-又は-N( $R^{10'}$ )-( $R^{10'}$ は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示す)を示す。

【化9】

は単結合又は二重結合を示す。但し

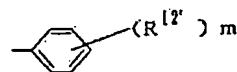
【化10】

が単結合を示す時は $A$ はカルボニル基を示すものとし、

【化11】

が二重結合を示す時は $A$ は $=C(R^{11'})-(R^{11'}$ は低級アルキル基又は基

【化12】



( $R^{12'}$ はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、フェニルチオ基又はフェニル環上にハロゲン原子を1～3個有することのあるフェニル低級アルコキシ基を示す。 $m$ は0又は1～3の整数を示す)を示す)を示すものとする。また、上記 $R^{4'}$ と $R^{10'}$ とは互いに結合して6～8員環を形成してもよく(但しこの環を形成する場合には、 $A$ はカルボニル基を示す)、また $R^{3'}$ と $R^{11'}$ とは互いに結合して5～8員環を形成してもよい。但し、 $R^{3'}$ が水素原子を示し且つ $A$ がカルボニル基を示す場合には、 $R^{1'}$ は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示してはならない。)で示される化合物及びその塩から選ばれる化合物の少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とする

5

メイラード反応阻害剤。

【請求項3】 請求項1に記載の一般式(但し、 $R^4$ と $R^{10}$ とが互いに結合して6~8員環を形成する場合には、Aはカルボニル基を示し、 $R^3$ は水素原子を示してはならず、また $R^3$ が水素原子を示し且つAがカルボニル基を示す場合には、 $R^1$ は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示してはならず、更に $R^3$ が低級アルキル基、低級アルケニル基又は基-W-C-O-O- $R^5$ を示す場合には、Xは-S-を示してはならず、更にまた $R^{11}$ が基

【化13】



を示す場合には、 $R^2$ はアミノ基を示してはならず、更にまた $R^{12}$ は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基又はチエニル基を示してはならない。)で表わされる化合物又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規なメイラード反応阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 生体内でのメイラード反応は、蛋白質中に存在する遊離アミノ基によってグルコースなどの還元糖のアルデヒド基が求核反応によって攻撃され、アルジミンと呼ばれるシッフ塩基を形成することから始まる。次に引き続いて転移を起こしてより安定なアマドリ化合物を形成(非酵素的グリケーション)する。アマドリ化合物は、更に他の蛋白質中のアミノ基と一連の反応をすることによって、褐色の蛍光性物質を形成して蛋白質間の架橋を引き起こす。歴史的には、1912年、メイラード(Maillard)が、アミノ酸と還元糖の混合液を加熱すると褐色に着色することを報告し[Maillard, L.C., Compt. Rend. Soc. Biol., 72, 599(1912)]、それ以降、この反応は、メイラード反応と呼ばれている。この時彼は既にこの反応が、生体中でも起こり得る事を示唆した。1968年、ラーバー(Rabbar)らは、ヘモグロビンの微小画分であるヘモグロビンA<sub>1c</sub>が、糖尿病患者血中で増加するのを見だし[Rabbar, S., Clin. Chim. Acta., 22, 296(1968)]、更にこのヘモグロビンA<sub>1c</sub>が、ヘモグロビンβ鎖N末端バリンにグルコースがアマドリ転移した型で結合したものであること[Stevens, V.J., Vlassara, H., Abati, A., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2998(1977)]等が判明し生体内での非酵素的グリケーションの存在が証明された。

【0003】 近年では、更に種々の生体蛋白質がメイラード反応をうけることが確認されている。例えば、グリケーションを受けたヘモグロビン量は、糖尿病患者において約3倍に増加していた[Abraham, E.C. et al., J. La

6

b. Clin. Med. 102, 187(1983)]。糖尿病患者血清アルブミンでもグリケーション量の増加がみられている[R. Dohofier and O.H. Wieland, Diabetes, 29, 417(1980)]。また、糖尿病患者から得られた皮膚コラーゲンにおいて、蛍光の増大が認められている[Vincent M. Monnier, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81, 583(1984)]。非酵素的グリケーションは、健康人においても見られる現象であるが、この褐色の蛍光性物質の蓄積は代謝回転速度の遅い蛋白質で、老化や血糖値の上昇する糖尿病状態において、顕著に観察される。これは、メイラード反応生成物の蓄積量が、血糖値とその標的蛋白質の代謝回転速度等によって決定されるためであるとパトリック(Patrick)らによって論じられている[Patrick, J.S., Thorpe, S.R., Baynes, J.W. Journal of Gerontology 45, 1, B18-23 1990]。

【0004】 この様なメイラード反応生成物と糖尿病及び老化に関わる種々の病因との関連が論じられている。たとえば、グリケーション化血清蛋白質をマウスに12週間にわたって静脈内投与すると糖尿病で見られる様な典型的な腎障害を引き起こすこと[B.A. McVerry et al. The Lancet, 5, 738(1980)]が報告されている。糖尿病性神経障害の成因の一つとして神経ミエリン蛋白質の非酵素的グリケーションの関与も考えられている[Monnier, V.M. et al., Clin. Endocrinol. Metab. 11, 431(1982)]。

【0005】 眼球レンズクリスタリンは、生合成された後は代謝回転の無い特殊な蛋白質であるが、セラミ(Cerami)らは、このクリスタリンがグリケーションを受けるとジスルフィド結合を有する無色の架橋体と、有色で蛍光を有する架橋体が形成されるのを見だした[Monnier, V.M. & Cerami, A., Science, 211, 491(1981) Monnier, V.M. & Cerami, A., Biochim. Biophys. Acta, 760, 97(1983)]。クリスタリンがグリケーションを受けることによって生じる重合、不溶性化、蛍光の増大、及び褐色化は、加齢に伴うレンズの変化と酷似している[Chiou, S.H., et al., J. Biol. Chem. 256, 5176(1981)]。

【0006】 結合組織を構成する蛋白質であるコラーゲン、エラスチンは、代謝回転の非常に遅い蛋白質であるが、腎糸球体基底膜、皮膚、腱などにおいて、グルコースとの結合物が見いだされている[Monnier, V.M., et al., Maillard Reaction in Food, Prog. Food Nutr. Sci. 5, 315, Pergamon Press, London]。ブラウンリー(Brownlee)らは、糖尿病ラットにおいて血管壁コラーゲンの架橋が増加し蛍光性物質が蓄積すること、またそれが非酵素的な機構によることを示し[Brownlee, M. et al., Science, 232, 1629(1986)]、動脈壁の硬化との関連も考えられている[Rosenburg, H., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 91, 498(1979)]。

【0007】 以上のように生体内メイラード反応は、糖尿病並びに老化に関わる種々の疾患に関与しているものと考えられる。

10

20

30

40

50

7

【0008】

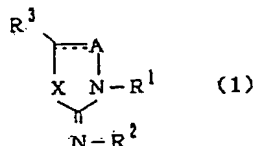
【発明が解決しようとする課題】本発明は新規なメイラード反応阻害剤及びその有効成分化合物を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明によれば下記一般式(1)

【0010】

【化14】



【0011】〔式中、 $R^1$  は水素原子、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基を示す。〕

【0012】 $R^2$  はアミノ基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基及び低級アルカノイルアミノ基から選ばれる基を有することのあるフェニルスルホニルアミノ基又は基- $N=R^4$  ( $R^4$  は低級アルキリデン基、低級シクロアルキル基を1～2個有する低級アルキリデン基、低級シクロアルキリデン基、ジフェニル低級アルキリデン基又はフェニル低級アルキリデン基を示す)を示す。

【0013】 $R^3$  は水素原子；低級アルキル基；低級アルケニル基；フェニル低級アルコキシ低級アルキル基；水酸基を有することのあるフェニル基；窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1～2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基(該ヘテロ環はベンゼン環と縮合してもよく、該ヘテロ環上及び縮合したベンゼン環上に置換基として水酸基を有していてもよい)；基- $W-(NH)^b-CO-OR^5$  ( $W$ は低級アルキレン基を示し、 $R^5$  は水素原子、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基を示し、 $b$ は0又は1を示す。)；基- $Z-CO-R^6$  (該基中 $Z$ は低級アルキレン基を示し、 $R^6$  は基-Tyr( $OR^{61}$ )- $OR^{61}$ 、基-Leu- $OR^{62}$ 、基-Tyr- $OR^{63}$ 、基-Asp( $OR^{62}$ )- $OR^{64}$ 、基-Ph-Gly- $OR^{65}$  (各基中 $R^{61}$ 及び $R^{62}$ は水素原子又はベンジル基、 $R^{61}$ 、 $R^{62}$ 、 $R^{63}$ 、 $R^{64}$ 及び $R^{65}$ は水素原子又は低級アルキル基である)又は基-N( $R^7$ )- $R^7$  ( $R^7$  は低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル低級アルキル

8

基、低級シクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、モルホリノ基、ハロゲン化低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基及び6-低級アルカノイルオキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基、ナフチル基、3, 4-ジヒドロカルボスチリル基、モルホリノ基、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1～2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基を示し、 $R^7$  は水素原子又は低級アルキル基を示す)を示す)；又は基

【0014】

【化15】



【0015】( $B$ は低級アルキレン基を示し、 $R^8$  は水酸基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェノキシ基、フェニル低級アルキル基、低級アルキルチオ基、ハロゲン原子を有することのあるフェニルチオ基、フェニル低級アルキルチオ基、ハロゲン原子を1～3個有することのあるベンゾイルアミノ基又は基-O-D- $R^9$  ( $D$ は低級アルキレン基を示し、 $R^9$  はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基(該フェニル環はベンゼン環又はシクロヘキサン環と縮合してもよい)、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1個有する5員又は6員の飽和もしくは不飽和ヘテロ環基(該ヘテロ環はベンゼン環と縮合してもよく、該ヘテロ環上及びベンゼン環と縮合したヘテロ環上に置換基として水酸基及び低級アルキル基から選ばれる基を1～5個有していてもよい)、低級シクロアルキル基又はナフトキノン基を示す)を示し、 $n$ は0又は1～3の整数を示す)を示す。

【0016】 $X$ は-S-又は-N( $R^{10}$ )-( $R^{10}$ は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示す)を示す。

【0017】

【化16】

【0018】は単結合又は二重結合を示す。但し

【0019】

【化17】



9

【0020】が単結合を示す時はAはカルボニル基を示すものとし、

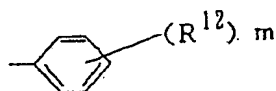
【0021】

【化18】

【0022】が二重結合を示す時はAは $=C(R^{11})-$  ( $R^{11}$ はハロゲン原子を1~3個有することのある低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、ピリジル基、チエニル基、チアゾリル基、フェニル環上に低級アルコキシ基を1~2個有することのあるフェニルカルバモイル低級アルキル基又は基

【0023】

【化19】



【0024】( $R^{12}$ はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、フェニルチオ基又はフェニル環上にハロゲン原子を1~3個有することのあるフェニル低級アルコキシ基を示し、mは0又は1~3の整数を示す)を示すものとする。

【0025】また、上記 $R^4$ と $R^{10}$ とは互いに結合して6~8員環を形成してもよい(但しこの環を形成する場合には、Aはカルボニル基を示す)。

【0026】但し、 $R^3$ が水素原子を示し且つAがカルボニル基を示す場合には、 $R^3$ は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示してはならない。

【0027】また $R^3$ と $R^{11}$ とは互いに結合して5~8員環を形成してもよい。)で示される化合物及びその塩から選ばれる化合物の少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とするメイラード反応阻害剤が提供される。

【0028】また本発明によれば、上記メイラード反応阻害剤の有効成分化合物として有用な新規な化合物が提供される。

【0029】本発明化合物及びその塩は、メイラード反応を阻害することにより、種々の糖尿病合併症、例えば、冠動脈性疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化症、関節硬化症、白内障及び網膜症、また、老化によって引き起こされる疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症、老人性白内障の治療及び/又は予防に有用である。また本発明化合物及びその塩は、血糖低下作用を有し、血糖低下剤として糖尿病の治療に有用である。特に本発明化合物及びその塩は、作用の持続時間が長く、体内吸収性が優れ、低毒性で安全性が高く、該化合物自体安定性に優れ、製剤化が容易である等の長を有している。

10

【0030】本明細書において示される各基は、より具体的には夫々次の通りである。

【0031】低級アルコキシカルボニル低級アルキル基としては、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、3-メトキシカルボニルプロピル、4-エトキシカルボニルブチル、6-プロポキシカルボニルヘキシル、5-イソプロポキシカルボニルペンチル、1,1-ジメチル-2-ブトキシカルボニルエチル、2-メチル-3-tert-ブトキシカルボニルプロピル、2-ペンチルオキシカルボニルエチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル基等のアルコキシ部分の炭素数が1~6及びアルキル部分の炭素数が1~6であるアルコキシカルボニルアルキル基を例示できる。

【0032】ハロゲン原子としては、それが独立に存在する場合又は他の基中に存在する場合の如何を問わず、弗素、塩素、臭素及び沃素原子を示す。

【0033】低級アルキル基としては、それが独立に存在する場合又は他の基中に存在する場合の如何を問わず、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基を例示できる。

【0034】低級アルコキシ基としては、それが独立に存在する場合又は他の基中に存在する場合の如何を問わず、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基を例示できる。

【0035】低級アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、イソプロピルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基であるアルキルチオ基を例示できる。

【0036】フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキル基としては、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1,1-ジメチル-2-フェニルエチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、2-メチル-3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブromoベンジル、4-ヨードベンジル、2-(2-フルオロフェニル)エチル、3-(3-クロロフェニル)プロピル、4-(4-ブromoフェニル)ブチル、5-(4-ヨードフェニル)ペンチル、6-(3-フルオロフェニル)ヘキシル、1,1-ジメチル-2-(2-クロロフェニル)エチル、2-メチル-3-(4-クロロフェニル)プロピル、2-(4-フル

11

オロフェニル) プロピル、2、5-ジフルオロベンジ  
 ル、2、3-ジクロロベンジル、2-(2、4-ジプロ  
 モフェニル) エチル、2-(2、6-ジフルオロフェニ  
 ル) エチル、3-(3、4-ジクロロフェニル) プロピ  
 ル、4-(3、5-ジプロモフェニル) ブチル、5-  
 (3、4-ジフルオロフェニル) ペンチル、6-(3、  
 5-ジクロロフェニル) ヘキシル、2、4、5-トリフ  
 ルオロベンジル、2-(2、4、6-トリクロロフェニ  
 ル) エチル、3-(3、4、5-トリフルオロフェニ  
 ル) プロポキシ、2-ヒドロキシベンジル、3-ヒドロ  
 キシベンジル、4-ヒドロキシベンジル、2-(2-ヒ  
 ドロキシフェニル) エチル、3-(3-ヒドロキシフェ  
 ニル) プロピル、4-(4-ヒドロキシフェニル) ブチ  
 ル、5-(4-ヒドロキシフェニル) ペンチル、6-  
 (3-ヒドロキシフェニル) ヘキシル、1、1-ジメチ  
 ル-2-(2-ヒドロキシフェニル) エチル、2-メチ  
 ル-3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピル、2-  
 (4-ヒドロキシフェニル) プロピル、2、5-ジヒド  
 ロキシベンジル、2、3-ジヒドロキシベンジル、2-  
 (2、4-ジヒドロキシフェニル) エチル、2-(2、  
 6-ジヒドロキシフェニル) エチル、3-(3、4-ジ  
 ヒドロキシフェニル) プロピル、4-(3、5-ジヒド  
 ロキシフェニル) ブチル、5-(3、4-ジヒドロキシ  
 フェニル) ペンチル、6-(3、5-ジヒドロキシフェ  
 ニル) ヘキシル、2、4、5-トリヒドロキシベンジ  
 ル、2-(2、4、6-トリヒドロキシフェニル) エチ  
 ル、3-(3、4、5-トリヒドロキシフェニル) プロ  
 ポキシ、2-ニトロベンジル、3-ニトロベンジル、4  
 -ニトロベンジル、2-(2-ニトロフェニル) エチ  
 ル、3-(3-エトロフェニル) プロピル、4-(4-  
 ニトロフェニル) ブチル、5-(4-ニトロフェニル)  
 ペンチル、6-(3-ニトロフェニル) ヘキシル、1、  
 1-ジメチル-2-(2-ニトロフェニル) エチル、2-  
 -メチル-3-(4-ニトロフェニル) プロピル、2-  
 (4-ニトロフェニル) プロピル、2、5-ジニトロベ  
 ンジル、2、3-ジニトロベンジル、2-(2、4-ジ  
 ニトロフェニル) エチル、2-(2、6-ジニトロフェ  
 ニル) エチル、3-(3、4-ジニトロフェニル) プロ  
 ピル、4-(3、5-ジニトロフェニル) ブチル、5-  
 (3、4-ジニトロフェニル) ペンチル、6-(3、5-  
 ジニトロフェニル) ヘキシル、2、4、5-トリニト  
 ロベンジル、2-(2、4、6-トリニトロフェニル)  
 エチル、3-(3、4、5-トリニトロフェニル) プロ  
 ポキシ、2-メチルベンジル、3-エチルベンジル、4  
 -プロピルベンジル、4-ブトキシベンジル、4-ペン  
 チルベンジル、4-ヘキシルベンジル、4-イソプロピ  
 ルベンジル、4-tert-ブチルベンジル、2-(2  
 -メチルフェニル) エチル、1-(3-エチルフェニ  
 ル) エチル、3-(4-エチルフェニル) プロピル、4  
 -(4-プロピルフェニル) ブチル、5-(4-ブチル

12

フェニル) ペンチル、6-(4-ペンチルフェニル) ヘ  
 キシル、1、1-ジメチル-2-(2-メチルフェニ  
 ル) エチル、2-(3-エチルフェニル) プロピル、  
 2、3 ジメチルベンジル、2-(2、4-ジメチルフ  
 ェニル) エチル、3-(2、5-ジエチルフェニル) プ  
 ロピル、4-(2、6-ジエチルフェニル) ブチル、5  
 -(3、4-ジメチルフェニル) ペンチル、6-(3、  
 5-ジエチルフェニル) ヘキシル、3、4、5-トリメ  
 チルベンジル、2-(2、4、5-トリメチルフェニル)  
 エチル、3-(2、4、6-トリメチルフェニル)  
 プロピル、2-メトキシベンジル、3-メトキシベンジ  
 ル、4-メトキシベンジル、4-エトキシベンジル、4  
 -プロポキシベンジル、4-イソプロポキシベンジル、  
 4-ブトキシベンジル、4-tert-ブトキシベンジ  
 ル、4-ペンチルオキシベンジル、4-ヘキシルオキシ  
 ベンジル、2、3-ジメトキシベンジル、2、4-ジメ  
 トキシベンジル、2、5-ジエトキシベンジル、2、6  
 -ジエトキシベンジル、3、4-ジメトキシベンジル、  
 3、5-ジエトキシベンジル、2、3、4-トリメトキ  
 シベンジル、2、3、5-トリメトキシベンジル、2、  
 3、6-トリエトキシベンジル、3、4、5-トリエト  
 キシベンジル、2-(2-メトキシフェニル) エチル、  
 1-(3-エトキシフェニル) エチル、2-(4-メト  
 キシフェニル) エチル、3-(4-エトキシフェニル)  
 プロピル、3-(4-プロポキシフェニル) エチル、4  
 -(4-ブトキシフェニル) ブチル、1、1-ジメチル  
 -2-(4-メトキシフェニル) エチル、5-(4-ペ  
 ンチルオキシフェニル) ペンチル、6-(4-ヘキシル  
 オキシフェニル) ヘキシル、2-(4-メトキシフェニ  
 ル) プロピル、2-(2、4-ジメトキシフェニル) エ  
 チル、3-(3、4-ジエトキシフェニル) プロピル、  
 2-(2、4、5-トリメトキシフェニル) エチル、3  
 -(3、4、5-トリエトキシフェニル) プロピル、2  
 -メチルチオベンジル、3-(2-エチルチオ) ベンジ  
 ル、4-(3-プロピルチオ) ベンジル、2-(2-メ  
 チルチオフェニル) エチル、3-(3-メチルチオフ  
 ェニル) プロピル、4-(4-メチルチオフェニル) ブチ  
 ル、5-(4-メチルチオフェニル) ペンチル、6-  
 (3-メチルチオフェニル) ヘキシル、1、1-ジメチ  
 ル-2-(2-メチルチオフェニル) エチル、2-メチ  
 ル-3-(4-メチルチオフェニル) プロピル、2-  
 (4-メチルチオフェニル) プロピル、2、5-ジ(4  
 -ブチルチオ) ベンジル、2、3-ジメチルチオベンジ  
 ル、2-(2、4-ジメチルチオフェニル) エチル、2  
 -(2、6-ジメチルチオフェニル) エチル、4-  
 (3、5-ジメチルチオフェニル) ブチル、5-(3、  
 4-ジメチルチオフェニル) ペンチル、6-(3、5-  
 ジメチルチオフェニル) ヘキシル、2、4、5-トリ  
 (6-ヘキシルチオ) ベンジル、2-(2、4、6-トリ  
 メチルチオフェニル) エチル、3-(3、4、5-トリ

## 13

リメチルチオフェニル) プロポキシ基等のフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基、炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基及び炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキルチオ基から選ばれた基を1~3個を有することのあるフェニル基を有し、アルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基であるフェニル低級アルキル基を例示できる。

【0037】置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基としては、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジブロモフェニル、2,6-ジクロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,3,5-トリフルオロフェニル、3,4,5-トリクロロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2,5-ジヒドロキシフェニル、2,3-ジヒドロキシフェニル、2,4,5-トリヒドロキシフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2,3-ジニトロフェニル、2,4,5-トリニトロフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、4-プロピルフェニル、4-ペンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、4-ブチルフェニル、4-イソプロピルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、2,3-ジメチルフェニル、2,4-ジエチルフェニル、2,5-ジメチルフェニル、2,6-ジメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,5-ジエチルフェニル、2,3,5-トリメチルフェニル、3,4,5-トリメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-プロポキシフェニル、4-イソプロポキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-tert-ブトキシフェニル、4-ペンチルオキシフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジエトキシフェニル、2,5-ジメチルフェニル、2,6-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジエトキシフェニル、2,3,5-トリメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、2-メチルチオフェニル、3-エチルチオフェニル、4-プロピルチオフェニル、4-ブチルチオフェニル、4-ペンチルチオフェニル、4-ヘキシルチオフェニル、2,3-ジメチルチオフェニル、2,4-ジメチルチオフェニル、3,4,5-トリメチ

## 14

ルチオフェニル基等の置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基、炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基及び炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキルチオ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基を例示できる。

【0038】低級アルカノイルアミノ基としては、それが独立に存在する場合及び田の基中に存在する場合の如何を問わず、例えばホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオンルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ペンタノイルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、ヘキサノイルアミノ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルカノイル基を有するアミノ基を例示できる。

【0039】フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基及び低級アルカノイルアミノ基から選ばれる基を有することのあるフェニルスルホニルアミノ基としては、フェニルスルホニルアミノ、2-フルオロフェニルスルホニルアミノ、3-フルオロフェニルスルホニルアミノ、4-フルオロフェニルスルホニルアミノ、2-クロロフェニルスルホニルアミノ、3-クロロフェニルスルホニルアミノ、4-クロロフェニルスルホニルアミノ、4-ブロモフェニルスルホニルアミノ、4-ヨードフェニルスルホニルアミノ、2-ヒドロキシフェニルスルホニルアミノ、3-ヒドロキシフェニルスルホニルアミノ、4-ヒドロキシフェニルスルホニルアミノ、2-アミノフェニルスルホニルアミノ、3-アミノフェニルスルホニルアミノ、4-アミノフェニルスルホニルアミノ、2-アセチルアミノフェニルスルホニルアミノ、3-アセチルアミノフェニルスルホニルアミノ、4-アセチルアミノフェニルスルホニルアミノ、2-ブチルアミノフェニルスルホニルアミノ、3-ブチルアミノフェニルスルホニルアミノ、4-ブチルアミノフェニルスルホニルアミノ基等を例示できる。

【0040】低級アルキリデン基としては、メチレン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブチリデン、tert-ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキリデン基を例示できる。

【0041】低級シクロアルキル基を1~2個有する低級アルキリデン基としては、2-シクロプロピルエチリデン、1-シクロブチルエチリデン、3-シクロペンチルプロピリデン、4-シクロヘキシルブチリデン、1,1-ジメチル-2-シクロヘプチルエチリデン、5-シクロオクチルペンチリデン、6-シクロヘキシルヘキシリデン、2-メチル-3-シクロヘキシルプロピリデン、ジシクロプロピルメチレン、2-ジシクロプロピルエチリデン基等の炭素数3~8のシクロアルキル基を1~2個有する炭素数1~6の直鎖又は分枝状アルキリデン基を例示できる。

## 15

【0042】低級シクロアルキリデン基としては、シクロプロピリデン、シクロブチリデン、シクロペンチリデン、シクロヘキシリデン、シクロヘプチリデン、シクロオクチリデン基等の炭素数3～8のシクロアルキリデン基を例示できる。

【0043】ジフェニル低級アルキリデン基としては、2, 2-ジフェニルエチリデン、1, 1-ジフェニルエチリデン、3, 3-ジフェニルプロピリデン、4, 4-ジフェニルブチリデン、5, 5-ジフェニルペンチリデン、6, 6-ジフェニルヘキシリデン基等のアルキリデン部分の炭素数が1～6の直鎖又は分枝状のアルキリデン基であるジフェニルアルキリデン基を例示できる。

【0044】フェニル低級アルキリデン基としては、ベンジリデン、2-フェニルエチリデン、1-フェニルエチリデン、3-フェニルプロピリデン、4-フェニルブチリデン、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチリデン、5-フェニルペンチリデン、6-フェニルヘキシリデン、2-メチル-3-フェニルプロピリデン、2-フェニルプロピリデン基等のアルキリデン部分の炭素数が1～6の直鎖又は分枝状のアルキリデン基であるフェニルアルキリデン基を例示できる。

【0045】低級アルケニル基としては、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチルアリル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル基等の炭素数2～6の直鎖又は分枝状のアルケニル基を例示できる。

【0046】フェニル低級アルコキシ低級アルキル基としては、ベンジルオキシメチル、2-フェニルエトキシメチル、1-フェニルエトキシメチル、3-フェニルプロポキシメチル、4-フェニルブトキシメチル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエトキシメチル、5-フェニルペンチルオキシメチル、6-フェニルヘキシルオキシメチル、2-ベンジルオキシエチル、3-ベンジルオキシプロピル、4-ベンジルオキシブチル、1, 1-ジメチル-2-ベンジルオキシエチル、5-ベンジルオキシペンチル、6-ベンジルオキシヘキシル、2-メチル-3-ベンジルオキシプロピル基等のアルコキシ部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基であり且つアルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキルであるフェニルアルコキシアルキル基を例示できる。

【0047】水酸基を有することのあるフェニル基としては、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル基を例示できる。

【0048】窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1～2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基（該ヘテロ環はベンゼン環と縮合してもよく、該ヘテロ環上及び縮合したベンゼン環上に置換基として水酸基を有していてもよい）としては、2-ピリジニルメチル、3-ピリジニルメチル、4-ピリジニルメチル、2-（3-ピリジニル）エチル、3-（3-ピリジニル）プロピル、4-（3-ピリジニル）

## 16

ル）ブチル、5-（3-ピリジニル）ペンチル、6-（3-ピリジニル）ヘキシル、1-メチル-2-（3-ピリジニル）プロピル、2-ヒドロキシ-3-ピリジニルメチル、4-ヒドロキシ-3-ピリジニルメチル、6-ヒドロキシ-3-ピリジニルメチル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、2-（2-チエニル）エチル、3-（2-チエニル）プロピル、4-（2-チエニル）ブチル、5-（2-チエニル）ペンチル、6-（2-チエニル）ヘキシル、1-メチル-2-（2-チエニル）プロピル、3-ヒドロキシ-2-チエニルメチル、5-ヒドロキシ-2-チエニルメチル、1-イミダゾリルメチル、2-イミダゾリルメチル、4-イミダゾリルメチル、5-イミダゾリルメチル、2-（4-イミダゾリル）エチル、3-（4-イミダゾリル）プロピル、4-（4-イミダゾリル）ブチル、5-（4-イミダゾリル）ペンチル、6-（4-イミダゾリル）ヘキシル、1-メチル-2-（4-イミダゾリル）プロピル、2-ヒドロキシ-4-イミダゾリルメチル、1-インドリルメチル、3-インドリルメチル、2-（3-インドリル）エチル、3-（3-インドリル）プロピル、4-（3-インドリル）ブチル、5-（3-インドリル）ペンチル、6-（3-インドリル）ヘキシル、4-ヒドロキシ-3-インドリルメチル、2-ヒドロキシ-3-インドリルメチル、6-ヒドロキシ-3-インドリルメチル、2-ピロリルメチル、5-ピラゾリルメチル、2-ピリミジニルメチル、2-ピラジニルメチル、2-チアゾリルメチル、2-キノリルメチル、2-ベンゾイミダゾリルメチル、3-ベンゾチエニルメチル基等の窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1～2個有する5員又は6員の不飽和のヘテロ環を有するアルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキル基を例示できる。

【0049】低級アルキレン基としては、メチレン、エチレン、トリエチレン、2-メチルトリエチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝状アルキレン基を例示できる。

【0050】フェニル低級アルキル基としては、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、2-メチル-3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル基等のアルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキル基であるフェニルアルキル基を例示できる。

【0051】カルボキシ低級アルキル基としては、カルボキシメチル、2-カルボキシエチル、1-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、1, 1-ジメチル-2-カルボキシエチル、5-カ

## 17

ルボキシペンチル、6-カルボキシヘキシル、2-メチル-3-カルボキシプロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基であるカルボキシアルキル基を例示できる。

【0052】低級シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等の炭素数3~8のシクロアルキル基を例示できる。

【0053】低級アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシカルボニル基を例示できる。

【0054】フェニル低級アルコキシ基としては、ベンジルオキシ、2-フェニルエトキシ、3-フェニルプロポキシ、1-フェニルイソプロポキシ、4-フェニルブトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ、2-メチル-3-フェニルプロポキシ基等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖状又は分枝鎖状のフェニルアルコキシ基を例示できる。

【0055】ハロゲン化低級アルキル基としては、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、フルオロメチル、ジブロモメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、トリフルオロメチル、2-クロロエチル、2-ブロールエチル、2-フルオロエチル、1, 2-ジクロロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、1-クロロ-2-フルオロエチル、3-フルオロプロピル、4-クロロブチル、5-クロロペンチル、6-ブロモヘキシル、3-フルオロ-2-メチルプロピル基等の1~3個のハロゲン原子を有し且つアルキル部分が炭素数1~6の直鎖状又は分枝鎖状のハロゲン化アルキル基を例示できる。

【0056】低級アルキレンジオキシ基としては、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ基等の炭素数1~3のアルキレンジオキシ基を例示できる。

【0057】置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、モルホリノ基、ハロゲン化低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基及び6-低級アルカノイルオキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基としては、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フ

## 18

ルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 5-ジブロモフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、2, 3, 5-トリフルオロフェニル、3, 4, 5-トリクロロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-(2-ヒドロキシ)フェニル、3-(3-ヒドロキシ)フェニル、4-(4-ヒドロキシ)フェニル、5-(4-ヒドロキシ)フェニル、6-(3-ヒドロキシ)フェニル、1, 1-ジメチル-2-(2-ヒドロキシ)フェニル、2-メチル-3-(4-ヒドロキシ)フェニル、2-(4-ヒドロキシ)フェニル、2, 5-ジヒドロキシフェニル、2, 3-ジヒドロキシフェニル、2-(2, 4-ジヒドロキシ)フェニル、2-(2, 6-ジヒドロキシ)フェニル、3-(3, 4-ジヒドロキシ)フェニル、4-(3, 5-ジヒドロキシ)フェニル、5-(3, 4-ジヒドロキシ)フェニル、6-(3, 5-ジヒドロキシ)フェニル、2, 4, 5-トリヒドロキシフェニル、2-(2, 4, 6-トリヒドロキシ)フェニル、3-(3, 4, 5-トリヒドロキシ)フェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-(2-ニトロ)フェニル、3-(3-ニトロ)フェニル、4-(4-ニトロ)フェニル、5-(4-ニトロ)フェニル、6-(3-ニトロ)フェニル、1, 1-ジメチル-2-(2-ニトロ)フェニル、2-メチル-3-(4-ニトロ)フェニル、2-(4-ニトロ)フェニル、2, 5-ジニトロフェニル、2, 3-ジニトロフェニル、2-(2, 4-ジニトロ)フェニル、2-(2, 6-ジニトロ)フェニル、3-(3, 4-ジニトロ)フェニル、4-(3, 5-ジニトロ)フェニル、5-(3, 4-ジニトロ)フェニル、6-(3, 5-ジニトロ)フェニル、2, 4, 5-トリニトロフェニル、2-(2, 4, 6-トリニトロ)フェニル、3-(3, 4, 5-トリニトロ)フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、4-プロピルフェニル、4-ペンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、4-ブチルフェニル、4-イソプロピルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、2, 3-ジメチルフェニル、2, 4-ジエチルフェニル、2, 5-ジメチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、3, 5-ジエチルフェニル、2, 3, 5-トリメチルフェニル、3, 4, 5-トリメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-プロポキシフェニル、4-イソプロポキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-tert-ブトキシフェニル、4-ペンチル

19

フェニル、4-ヘキシルフェニル、2, 3-ジメトキシ  
 フェニル、2, 4-ジエトキシフェニル、2, 5-ジメ  
 チルフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、3, 4-  
 ジメトキシフェニル、3, 5-ジエトキシフェニル、  
 2, 3, 5-トリメトキシフェニル、3, 4, 5-トリ  
 メトキシフェニル、2-メチルチオフェニル、3-エチ  
 ルチオフェニル、4-プロピルチオフェニル、4-ブチ  
 ルチオフェニル、4-ペンチルチオフェニル、4-ヘキ  
 シルチオフェニル、2, 3-ジメチルチオフェニル、  
 2, 4-ジメチルチオフェニル、2, 6-ジメチルチオ  
 フェニル、2, 4, 6-トリメチルチオフェニル、2-  
 カルボキシフェニル、3-カルボキシフェニル、4-カ  
 ルボキシフェニル、2, 3-ジカルボキシフェニル、  
 3, 4-ジカルボキシフェニル、2, 4-ジカルボキシ  
 フェニル、2-メトキシカルボニルフェニル、3-メト  
 キシカルボニルフェニル、4-メトキシカルボニルフェ  
 ニル、2-エトキシカルボニルフェニル、3-エトキシ  
 カルボニルフェニル、4-エトキシカルボニルフェニ  
 ル、4-イソプロポキシカルボニルフェニル、4-ペン  
 チルオキシカルボニルフェニル、4-プロポキシカルボ  
 ニルフェニル、4-tert-ブトキシカルボニルフェ  
 ニル、4-ヘキシルオキシカルボニルフェニル、3, 4-  
 ジメトキシカルボニルフェニル、2, 4-ジメトキシ  
 カルボニルフェニル、2, 3-ジメトキシカルボニルフェ  
 ニル、3-メトキシカルボニル-4-エトキシカルボ  
 ニルフェニル、3, 4-ジエトキシカルボニルフェニ  
 ル、2, 4-ジエトキシカルボニルフェニル、2, 3-  
 ジエトキシカルボニルフェニル、2-ベンジルオキシフ  
 ェニル、3-ベンジルオキシフェニル、4-ベンジルオ  
 キシフェニル、2, 4-ジベンジルフェニル、4, 6-  
 ジベンジルフェニル、4-(2-フェニルエトキシ)フ  
 ェニル、4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル、4-  
 (4-フェニルブトキシ)フェニル、4-(5-フェ  
 ニルペンチルオキシ)フェニル、4-(6-フェニルヘ  
 キシルオキシ)フェニル、2, 3-メチレンジオキシフ  
 ェニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、2, 3-  
 エチレンジオキシフェニル、3, 4-エチレンジオキシ  
 フェニル、2, 3-プロピレンジオキシフェニル、3,  
 4-プロピレンジオキシフェニル、2-モルホリノフェ  
 ニル、3-モルホリノフェニル、4-モルホリノフェニ  
 ル、2-クロロメチルフェニル、3-ブロモメチルフェ  
 ニル、4-ヨードメチルフェニル、2-フルオロメチル  
 フェニル、2-ジクロロメチルフェニル、4-ジブロモ  
 メチルフェニル、3-ジフルオロメチルフェニル、3-  
 トリクロロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフ  
 ェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-(1,  
 2-ジクロロエチル)フェニル、2-(3-フルオロプロ  
 ピル)フェニル、3-(4-クロロブチル)フェニ  
 ル、4-(5-クロロペンチル)フェニル、4-(6-  
 ブロモヘキシル)フェニル、2-(2-クロロエチル)

20

4-ジブロモメチルフェニル、2, 3, 4-トリ(ク  
 ロロメチル)フェニル、2-カルボキシメチルフェニ  
 ル、3-カルボキシメチルフェニル、4-カルボキシメ  
 チルフェニル、3, 5-ジ(カルボキシメチル)フェニ  
 ル、4-(2-カルボキシエチル)フェニル、3-(4-  
 カルボキシブチル)フェニル、4-(6-カルボキシ  
 ヘキシル)フェニル、2-メトキシカルボニルメチルフ  
 ェニル、3-メトキシカルボニルメチルフェニル、4-  
 メトキシカルボニルメチルフェニル、2, 6-ジ(メト  
 キシカルボニルメチル)フェニル、4-エトキシカルボ  
 ニルメチルフェニル、3-ブトキシカルボニルメチルフ  
 ェニル、4-(4-エトキシカルボニルブチル)フェニ  
 ル、3-(6-ヘキシルオキシカルボニルヘキシル)フ  
 ェニル、3-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラ  
 メチルクロマン-2-イル)メトキシフェニル、4-  
 (6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロ  
 マン-2-イル)メトキシフェニル、3-(6-プロピ  
 オニルオキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン  
 -2-イル)メトキシフェニル、4-(6-ヘキサノイ  
 ルオキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-  
 イル)メトキシフェニル、4-(6-アセトキシ-  
 2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル)メ  
 トキシフェニル、2-カルボキシ-4-メチルフェニ  
 ル、3-カルボキシ-6-メチルフェニル、4-カルボ  
 キシ-6-メチルフェニル、2-カルボキシ-4-エチ  
 ルフェニル、2-カルボキシ-4-クロロフェニル、3-  
 カルボキシ-6-プロモフェニル、4-カルボキシ-  
 6-クロロフェニル、2-カルボキシ-4-プロモフェ  
 ニル、2-メトキシカルボニル-5-メチルフェニル、  
 3-メトキシカルボニル-6-メチルフェニル、2-メ  
 トキシカルボニル-4-エチルフェニル、4-エトキシ  
 カルボニル-6-メチルフェニル、2-メトキシカルボ  
 ニル-6-クロロフェニル、3-メチル-5-フルオロ  
 フェニル、2-カルボキシ-3-フルオロ-4-メチル  
 フェニル、2-カルボキシ-4-メチル-6-メトキシ  
 フェニル基等の置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニ  
 トロ基、炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基、  
 炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基、炭素数  
 1~6の直鎖又は分枝状のアルキルチオ基、カルボキシ  
 基、アルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状の  
 アルコキシ基であるアルコキシカルボニル基、アルコキ  
 シ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基  
 であるフェニルアルコキシ基、アルキレンジオキシ基、  
 モルホリノ基、1~3個のハロゲン原子を有し且つアル  
 キル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状のハロゲン  
 化アルキル基、アルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は  
 分枝鎖状のカルボキシアルキル基、アルコキシ部分が炭  
 素数1~6の直鎖又は分枝鎖状で且つアルキル部分が炭  
 素数1~6の直鎖又は分枝鎖状であるアルコキシカルボ  
 ニルアルキル基、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テ

## 21

トラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基及びアルカノイルオキシ部分が炭素数1~6のアルカノイルオキシ基である6-アルカノイルオキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基を例示できる。

【0058】窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1~2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基としては、2-ピリジニルメチル、3-ピリジニルメチル、4-ピリジニルメチル、2-(3-ピリジニル)エチル、3-(3-ピリジニル)プロピル、4-(3-ピリジニル)ブチル、5-(3-ピリジニル)ペンチル、6-(3-ピリジニル)ヘキシル、1-メチル-2-(3-ピリジニル)プロピル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、4-チエニルメチル、2-(2-チエニル)エチル、3-(2-チエニル)プロピル、4-(2-チエニル)ブチル、5-(2-チエニル)ペンチル、6-(2-チエニル)ヘキシル、1-メチル-2-(2-チエニル)プロピル、1-イミダゾリルメチル、2-イミダゾリルメチル、4-イミダゾリルメチル、5-イミダゾリルメチル、2-(1-イミダゾリル)エチル、3-(4-イミダゾリル)プロピル、4-(4-イミダゾリル)ブチル、5-(4-イミダゾリル)ペンチル、6-(4-イミダゾリル)ヘキシル、1-メチル-2-(1-イミダゾリル)プロピル、2-ピロリルメチル、2-ピリミジニルメチル、2-ピラジニルメチル、2-チアゾリルメチル、2-フリルメチル、3-フリルメチル、2-(2-フリル)エチル、3-(3-フリル)プロピル、4-(2-フリル)ブチル、5-(3-フリル)ペンチル、6-(2-フリル)ヘキシル基等のアルキル部分が炭素数1~6の不飽和ヘテロ環アルキル基を例示できる。

【0059】ハロゲン原子を有することのあるフェニルチオ基としては、2-クロロフェニルチオ、3-クロロフェニルチオ、4-クロロフェニルチオ、2-ブロモフェニルチオ、4-ブロモフェニルチオ、3-フルオロフェニルチオ、4-フルオロフェニルチオ、4-ヨードフェニルチオ基等を例示できる。

【0060】フェニルアルキルチオ基としては、ベンジルチオ、2-フェニルエチルチオ、1-フェニルエチルチオ、3-フェニルプロピルチオ、4-フェニルブチルチオ、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチルチオ、5-フェニルペンチルチオ、6-フェニルヘキシルチオ、2-メチル-3-フェニルプロピルチオ、2-フェニルプロピルチオ基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基であるフェニルアルキルチオ基を例示できる。

【0061】ハロゲン原子を1~3個有することのあるベンゾイルアミノ基としては、ベンゾイルアミノ、2-

## 22

フルオロベンゾイルアミノ、3-フルオロベンゾイルアミノ、4-フルオロベンゾイルアミノ、2-クロロベンゾイルアミノ、3-クロロベンゾイルアミノ、4-クロロベンゾイルアミノ、4-ブロモベンゾイルアミノ、4-ヨードベンゾイルアミノ、2, 3-ジクロロベンゾイルアミノ、3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ、2, 4-ジクロロベンゾイルアミノ、3, 4, 5-トリクロロベンゾイルアミノ基等のハロゲン原子を1~3個有することのあるベンゾイルアミノ基を例示することができる。

【0062】フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基（該フェニル環はベンゼン環又はシクロヘキサン環と縮合してもよい）としては、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 5-ジブロモフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、2, 3, 5-トリフルオロフェニル、3, 4, 5-トリクロロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2-(2-ヒドロキシ)フェニル、3-(3-ヒドロキシ)フェニル、4-(4-ヒドロキシ)フェニル、5-(4-ヒドロキシ)フェニル、6-(3-ヒドロキシ)フェニル、1, 1-ジメチル-2-(2-ヒドロキシ)フェニル、2-メチル-3-(4-ヒドロキシ)フェニル、2-(4-ヒドロキシ)フェニル、2, 5-ジヒドロキシフェニル、2, 3-ジヒドロキシフェニル、2-(2, 4-ジヒドロキシ)フェニル、2-(2, 6-ジヒドロキシ)フェニル、3-(3, 4-ジヒドロキシ)フェニル、4-(3, 5-ジヒドロキシ)フェニル、5-(3, 4-ジヒドロキシ)フェニル、6-(3, 5-ジヒドロキシ)フェニル、2, 4, 5-トリヒドロキシフェニル、2-(2, 4, 6-トリヒドロキシ)フェニル、3-(3, 4, 5-トリヒドロキシ)フェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-(2-ニトロ)フェニル、3-(3-ニトロ)フェニル、4-(4-ニトロ)フェニル、5-(4-ニトロ)フェニル、6-(3-ニトロ)フェニル、1, 1-ジメチル-2-(2-ニトロ)フェニル、2-メチル-3-(4-ニトロ)フェニル、2-(4-ニトロ)フェニル、2, 5-ジニトロフェニル、2, 3-ジニトロフェニル、2-(2, 4-ジニトロ)フェニル、2-(2, 6-ジニトロ)フェニル、3-(3, 4-ジニトロ)フェニル、4-(3, 5-ジニトロ)フェニル、5-(3, 4-ジニトロ)フェニル、6-(3, 5-ジニ

## 23

ロ) フェニル、2, 4, 5-トリニトロフェニル、2-(2, 4, 6-トリニトロ)フェニル、3-(3, 4, 5-トリニトロ)フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3-エチルフェニル、4-エチルフェニル、4-プロピルフェニル、4-ペンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、4-ブチルフェニル、4-イソプロピルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、2, 3-ジメチルフェニル、2, 4-ジエチルフェニル、2, 5-ジメチルフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、3, 5-ジエチルフェニル、2, 3, 5-トリメチルフェニル、3, 4, 5-トリメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-プロポキシフェニル、4-イソプロポキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-tert-ブトキシフェニル、4-ペンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、2, 4-ジエトキシフェニル、2, 5-ジメチルフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジエトキシフェニル、2, 3, 5-トリメトキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、2-メチルチオフェニル、3-エチルチオフェニル、4-プロピルチオフェニル、4-ブチルチオフェニル、4-ペンチルチオフェニル、4-ヘキシルチオフェニル、2, 3-ジメチルチオフェニル、2, 4-ジメチルチオフェニル、2, 6-ジメチルチオフェニル、2, 4, 6-トリメチルチオフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル基等を例示できる。

【0063】窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1個有する5員又は6員の飽和もしくは不飽和ヘテロ環基(該ヘテロ環はベンゼン環と縮合してもよく、該ヘテロ環上及びベンゼン環と縮合したヘテロ環上に置換基として水酸基及び低級アルキル基から選ばれる基を1~5個有していてもよい)としては、2-ピロリル、3-ピロリル、2-チエニル、2-フラニル、3-フラニル、2-ピリジニル、3-ピリジニル、4-ピリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、2-テトラヒドロチオニル、2-テトラヒド

## 24

ロフラニル、3-ピペリジニル、2-テトラヒドロチオピラニル、2-テトラヒドロピラニル、3-インドリル、2-ジヒドロベンゾピラニル、3-ジヒドロベンゾピラニル、5-メチル-2-ピロリル、5-メチル-2-チエニル、5-メチル-2-ピリジニル、3, 5-ジメチル-2-ピリジニル、4, 6-ジヒドロキシ-2-ピリジニル、6, 8-ジヒドロキシ-2-ジヒドロベンゾピラニル、6-ヒドロキシ-2, 5, 7-トリメチル-2-ジヒドロベンゾピラニル基等を例示できる。

10 【0064】フェニル環上に低級アルコキシ基を1~2個有することのあるフェニルカルバモイル低級アルキル基としては、フェニルカルバモイルメチル、フェニルカルバモイルエチル、フェニルカルバモイルプロピル、フェニルカルバモイルブチル、フェニルカルバモイルペンチル、フェニルカルバモイルヘキシル、2-メトキシフェニルカルバモイルメチル、3-メトキシフェニルカルバモイルメチル、4-メトキシフェニルカルバモイルメチル、4-エトキシフェニルカルバモイルメチル、4-ブトキシフェニルカルバモイルメチル、4-プロポキシフェニルカルバモイルメチル、2-エトキシ-4-ブトキシフェニルカルバモイルメチル、4-ペンチルオキシフェニルカルバモイルメチル、4-ヘキシルオキシフェニルカルバモイルメチル、2, 6-ジメトキシフェニルカルバモイルメチル、2-(2, 4-ジメトキシフェニルカルバモイル)エチル基等のアルコキシ部分の炭素数が1~6及びアルキル部分の炭素数が1~6であるフェニル環上にアルコキシ基を1~2個有することのあるフェニルカルバモイルアルキル基を例示できる。

20 【0065】また本明細書においては、アミノ酸残基等に関しでは、之等をIUPAC、IUBの規定もしくは当該分野における慣用記号に従う略号で表示するものとし、その例を次に挙げる。即ち、Tyrはチロシン、Leuはロイシン、Trpはトリプトファン、Aspはアスパラギン酸、Glyはグリシン、Ph-Glyはフェニルグリシンを示す。

30 【0066】一般式(1)で表わされる化合物においてR<sup>1</sup>が水素原子を示し且つAがカルボニル基を示す化合物の場合には、下記式(A)~(E)として示す異性体構造をとり得る。

40 【0067】

【化20】





27

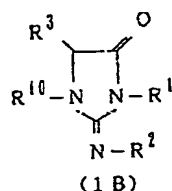
$-N=R^4$  であるもの、(2) 上記(1) 中、 $R^4$  が低級アルキリデン基を示すもの、(3) 上記(1) 中、 $R^{3A}$  が基- $Z-CO-R^*$  であるもの、(4) 上記(1) 中、 $R^{3A}$  が水素原子、フェニル低級アルコキシ低級アルキル基、水酸基を有することのあるフェニル基、基-W-(NH)  $b-CO-OR^5$  又は前記化1で示される基を示すもの、(5) 上記(3) 中、 $R^*$  が基-Tyr ( $OR^{a1}$ )  $-OR^{b1}$ 、基-Leu- $OR^{b2}$ 、基-Tyr- $OR^{b3}$ 、基-Asp ( $OR^{a2}$ )  $-OR^{b4}$  又は基-Ph-Gly- $OR^{b5}$  を示し且つ  $R^4$  が低級アルキリデン基を示すもの、(6) 上記(3) 中、 $R^*$  が基-N ( $R^6$ )  $-R^7$  を示し且つ  $R^4$  が低級アルキリデン基を示すもの、(7) 上記(6) 中、 $R^6$  が置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基、モルホリノ基、ハロゲン化低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基及び6-低級アルカノイルオキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-クロマニル-メチルオキシ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基であり且つ  $R^7$  が水素原子のもの、(8) 上記(6) 中、 $R^6$  が低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、低級シクロアルキル基、ナフチル基、3, 4-ジヒドロカルボスチリル基、モルホリノ基、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1~2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基を示すもの、及び(9) 上記(7) 中、 $R^6$  が置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及びカルボキシ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基のもの。

【0079】また、上記一般式(1A)に属する本発明化合物の他の好ましい1群としては、上記化5が二重結合を示し、従ってAが=C ( $R^{11A}$ )  $-$ であり且つ  $R^1$  が水素原子、 $R^{2A}$  が基- $N=R^4$ 、 $R^{3A}$  が水素原子をそれぞれ示す化合物群を例示できる。この群に属する化合物の内では特に  $R^4$  が低級アルキリデン基である化合物

【0080】一般式(1B)：

【0081】

【化23】



28

【0082】〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^{10}$  は前記と同じ〕

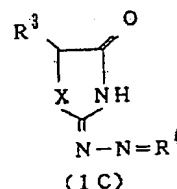
上記一般式(1B)で表わされる本発明化合物は、下記(1)及び(2)に分類でき、之等はいずれも本発明に好ましい化合物である。

【0083】(1)  $R^1$  が水素原子、 $R^2$  が基- $N=R^4$ 、 $R^3$  が基- $Z-CO-R^*$  又は前記化1で示される基及び  $R^{10}$  が水素原子のもの、及び(2)  $R^1$  が水素原子、 $R^2$  が基- $N=R^4$ 、 $R^3$  が水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、フェニル低級アルコキシ低級アルキル基、水酸基を有することのあるフェニル基、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1~2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基(該ヘテロ環はベンゼン環と縮合してもよく、該ヘテロ環上及び縮合したベンゼン環上に置換基として水酸基を有していてもよい)又は基-W-(NH)  $b-CO-OR^5$  及び  $R^{10}$  が水素原子のもの。

【0084】一般式(1C)：

【0085】

【化24】



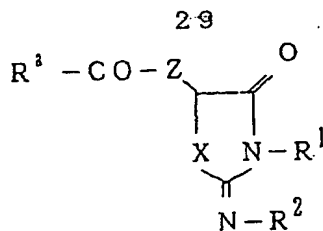
【0086】〔式中、X、 $R^3$  及び  $R^4$  は前記と同じ〕  
 上記一般式(1C)で表わされる本発明化合物は、下記(1)及び(2)に分類でき、之等はいずれも本発明に好ましい。

【0087】(1)  $R^3$  が基- $Z-CO-R^*$  又は前記化1で示される基及び  $R^4$  が低級アルキリデン基のもの、及び(2)  $R^3$  が水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、フェニル低級アルコキシ低級アルキル基、水酸基を有することのあるフェニル基、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1~2個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基(該ヘテロ環はベンゼン環と縮合してもよく、該ヘテロ環上及び縮合したベンゼン環上に置換基として水酸基を有していてもよい)又は基-W-(NH)  $b-CO-OR^5$  及び  $R^4$  が低級アルキリデン基のもの。

【0088】一般式(1D)：

【0089】

【化25】



(1D)

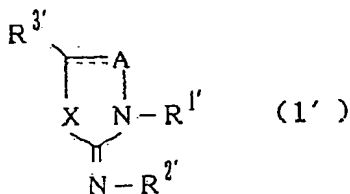
【0090】〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は前記に同じ〕

本発明メイラード反応阻害剤の好ましい実施態様によれば、該阻害剤は、前記一般式(1A)～(1D)で表わされる各群に属する化合物及びその塩から選ばれる少なくとも一つを有効成分として含有している。

【0091】また、本発明メイラード反応阻害剤の他の好ましい実施態様によれば、該阻害剤は、下記一般式(1')で表わされる化合物及びその塩から選ばれる少なくとも一つを有効成分として含有している。

【0092】

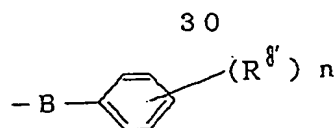
〔化26〕



【0093】〔式中、 $R^{1'}$  は水素原子、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル基を示す。 $R^{2'}$  は基-N= $R^{4'}$  ( $R^{4'}$  は低級アルキリデン基、ジフェニルメチレン基又はフェニル低級アルキリデン基を示す)を示す。 $R^{3'}$  は水素原子、低級アルキル基、基- $CH_2-CO-OR^{5'}$  ( $R^{5'}$  は水素原子又は低級アルキル基を示す)、水酸基を有することのあるフェニル基、窒素原子及び硫黄原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1個有する5員もしくは6員の不飽和ヘテロ環低級アルキル基、基- $CH_2-CO-NHR^{6'}$  ( $R^{6'}$  は低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、置換基としてカルボキシ基及び低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基を1～2個有することのあるフェニル基又は3,4-ジヒドロカルボスチリル基を示す)、フェニル低級アルコキシ低級アルキル基又は基

【0094】

〔化27〕



【0095】〔Bは低級アルキレン基を示す。 $R^{8'}$  は水酸基、ニトロ基、アミノ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、フェノキシ基、フェニル低級アルキル基、低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、フェニル低級アルキルチオ基、ハロゲン原子を1～3個有することのあるベンゾイルアミノ基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル低級アルコキシ基(該基のフェニル環はベンゼン環又はシクロヘキサン環と縮合してもよい)、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれたヘテロ原子を1個有する5員又は6員の飽和もしくは不飽和ヘテロ環低級アルコキシ基(該ヘテロ環はベンゼン環と縮合してもよく、該ヘテロ環上及びベンゼン環と縮合したヘテロ環上に置換基として水酸基及び低級アルキル基から選ばれる基を1～5個有していてもよい)又は基-O-D- $R^{9'}$  (Dは低級アルキレン基を示し、 $R^{9'}$  はシクロ低級アルキル基又はナフトキノンを示す)を示す。 $n$ は0又は1～3の整数を示す)を示す。Xは-S-又は-N( $R^{10'}$ )-( $R^{10'}$  は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示す)を示す。

【0096】

〔化28〕

【0097】は単結合又は二重結合を示す。但し

【0098】

〔化29〕

【0099】が単結合を示す時はAはカルボニル基を示すものとし、

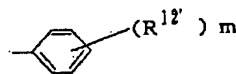
【0100】

〔化30〕

【0101】が二重結合を示す時はAは= $C(R^{11'})$ - ( $R^{11'}$  は低級アルキル基又は基

【0102】

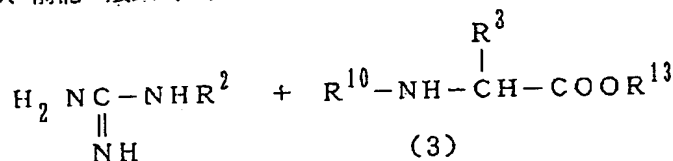
〔化31〕



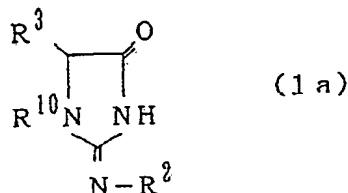
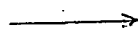
【0103】( $R^{12'}$  はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、フェニルチオ基又はフェニル環上にハロゲン原子を1～3個有することのあるフェニル低級アルコキシ基を示す。 $m$ は0又は1～3の整数を示す)を示すものとする。また、上記 $R^{4'}$ と $R^{10'}$ とは互いに結合して6～8員環を形成してもよく(但しこの環を形成する場合には、Aはカルボニル

31

基を示す)、また $R^{3'}$ と $R^{11'}$ とは互いに結合して5~8員環を形成してもよい。但し、 $R^{3'}$ が水素原子を示し且つAがカルボニル基を示す場合には、 $R^{1'}$ は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示してはならない。以下、本発明メイラード反応阻害剤において有効成分として利用する、前記一般式(1)で表わ\*



(2)



【0106】〔式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^{10}$ は前記に同じ、 $R^{13}$ は通常のエステル残基を示す。〕 $R^{13}$ で示されるエステル残基としては、例えば炭素数1~6の低級アルキル基、フェニル低級アルキル基等が挙げられる。

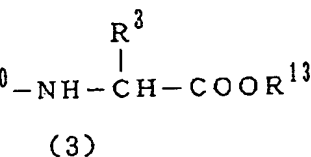
【0107】一般式(2)の化合物又はその酸付加塩と一般式(3)の化合物又はその酸付加塩との反応は、適当な溶媒中、脱酸剤の存在下又は非存在下、室温~200℃程度、好ましくは60~100℃程度で行なわれる。酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩等が挙げられる。脱酸剤としては、例えばナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド等のアルカリ金属アルコレート、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ピリジン、キノリン、4-ジメチルアミノピリジン、酢酸ナトリウム等の塩基性化合物を挙げることができる。上記反応に用いられる溶媒としては、メタ\*

\*される化合物の製法につき詳述すれば、之等の化合物は例えば下記反応工程式に示される各方法により製造することができる。

【0104】反応工程式-1

【0105】

【化32】

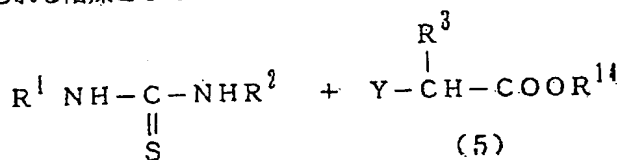


※ノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン等の第3級アミン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒を挙げることができる。一般式(3)の化合物又はその酸付加塩の使用量は一般式(2)の化合物又はその酸付加塩に対し、通常等モル量以上、好ましくは1~3倍モル量程度使用するのがよい。上記反応は、通常15~200℃程度、好ましくは60~100℃程度で好適に進行し、一般に1~24時間程度で該反応は終了する。

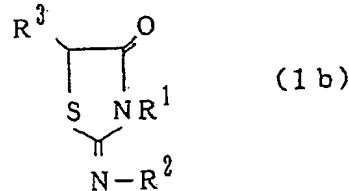
【0108】反応工程式-2

【0109】

【化33】



(4)

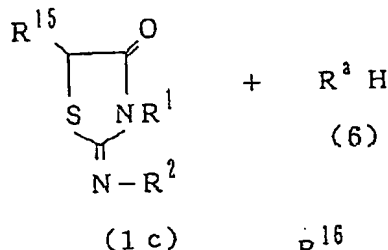


【0110】〔式中 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $R^3$ は前記に同じ。 $R^{14}$ は通常のエステル残基を示す。Yはハロゲン原子又は低級アルカンスルホニルオキシ基を示す。〕 $R^{14}$ で示されるエステル残基としては、例えば炭素数1~6の低級アルキル基、フェニル低級アルキル基等が挙げられる。

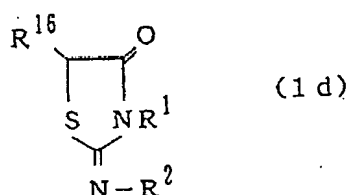
★【0111】一般式(4)の化合物と一般式(5)化合物との反応は、通常溶媒を用い、脱酸剤の存在下で行われる。脱酸剤としては、例えば上記反応工程式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応で用いられる脱酸剤をいずれも使用できる。また溶媒としては通常★50のものを広く使用でき、上記反応工程式-1における化

33

合物(2)と化合物(3)との反応で用いられる溶媒をいずれも使用できる。反応温度は、室温～150℃程度、好ましくは50～100℃程度がよい。一般式(5)の化合物の使用量は、一般式(4)の化合物に対し等モル量以上、好ましくは1～3倍モル量程度がよい。脱酸剤の使用量は、一般式(4)の化合物に対し1\*



(6)



【0114】〔式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>\*</sup>は前記に同じ。R<sup>15</sup>は基-Z-COOHを示す。R<sup>16</sup>は基-Z-CO-R<sup>\*</sup>(R<sup>\*</sup>は前記に同じ)を示す。ここでZは前記に同じである。〕反応工程式-3に示す方法は、一般式(6)のアミン化合物と一般式(1c)のカルボン酸とを、通常のアミド結合生成反応にて反応させる方法である。該アミド結合生成反応には公知のアミド結合生成反応の条件を容易に適用できる。例えば(イ)混合酸無水物法、即ちカルボン酸(1c)にアルキルハロカルボン酸を反応させて混合酸無水物とし、これにアミン(6)を反応させる方法、(ロ)活性エステル法、即ちカルボン酸(1c)をp-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エステルとし、これにアミン(6)を反応させる方法、(ハ)カルボジイミド法、即ちカルボン酸(1c)にアミン(6)をジシクロヘキシルカルボジイミド、水溶性カルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等の活性化剤の存在下に縮合反応させる方法、(ニ)その他の方法、例えばカルボン酸(1c)を無水酢酸等の脱水剤によりカルボン酸無水物とし、これにアミン(6)を反応させる方法、カルボン酸(1c)と低級アルコールあるいはフェニル低級アルコールとのエステルにアミン(6)を高圧高温下に反応させる方法、カルボン酸(1c)の酸ハロゲン化物、即ちカルボン酸ハライドにアミン(6)を反応させる方法を挙げることができる。

【0115】上記混合酸無水物法(イ)において用いられる混合酸無水物は、通常のショッテン-バウマン反応により得られ、これを通常単離することなくアミン(6)と反応させることにより一般式(1d)の化合物が製造される。上記ショッテン-バウマン反応は塩基性化合物の存在下に行なわれる。用いられる塩基性化合物※50

34

\*～10倍モル量程度、好ましくは1～3倍モル量程度である。反応時間は一般に1～36時間程度である。

【0112】反応工程式-3

【0113】

【化34】

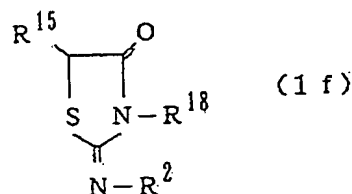
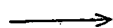
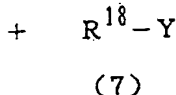
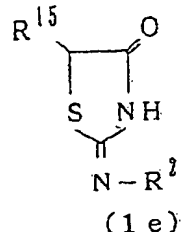
※としては、ショッテン-バウマン反応に慣用の化合物例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン(DABCO)等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。該反応は、通常-20～100℃程度、好ましくは0～50℃程度において行なわれ、反応時間は5分～10時間程度、好ましくは5分～2時間程度である。得られた混合酸無水物とアミン(6)との反応は通常-20～150℃程度、好ましくは10～50℃程度において行なわれ、反応時間は5分～10時間程度、好ましくは5分～5時間程度である。混合酸無水物法は一般に溶媒中に行なわれる。用いられる溶媒としては混合酸無水物に慣用の溶媒がいずれも使用可能であり、具体的にはクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。混合酸無水物法において使用されるアルキルハロカルボン酸としては例えばクロロ蟻酸メチル、ブromo蟻酸メチル、クロロ蟻酸エチル、ブromo蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル等が挙げられる。該法におけるカルボン酸(1c)とアルキルハロカルボン酸とアミン(6)の使用割合は、通常等モルずつとするのがよいが、アミン(6)に対してアルキ

35

ルハロカルボン酸及びカルボン酸(1c)はそれぞれ1～1.5倍モル量程度の範囲内で使用することができる。

【0116】また前記その他の方法(二)の内、カルボン酸ハライドにアミン(6)を反応させる方法を採用する場合、該反応は塩基性化合物の存在下に、適当な溶媒中で行なわれる。用いられる塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、例えば上記シュotten-バウマン反応に用いられる塩基性化合物の他に、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を例示できる。また用いられる溶媒としては、例えば上記混合酸無水物法に用いられる溶媒の他に、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ピリジン、アセトン、水等を例示できる。アミン(6)とカルボン酸ハライドとの使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択でき、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～5倍モル量程度用いるのがよい。該反応は通常-20～180℃程度、好ましくは0～150℃程度にて行なわれ、一般に5分～30時間程度で反応は完結する。

【0117】更に上記反応工程式-3に示すアミド結合\*



【0122】〔式中 $R^2$ 、 $R^{15}$ 及び $Y$ は前記に同じ。 $R^{18}$ は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基を1～3個有することのあるフェニル低級アルキル基を示す。〕一般式(1e)の化合物と一般式(7)の化合物との反応は適当な溶媒中、脱酸剤の存在下で行なわれる。脱酸剤としては、例えば上記反応工程式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応で用いられる脱酸剤をいずれも使用できる。また溶媒としては通常のを広く使用でき、上記反応工程式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応で用いられる溶媒をいずれも使用できる。一般式(1e)の化合物と一般式(7)の化合物との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択され得る

※50

36

\*生成反応は、カルボン酸(1c)とアミン(6)とを、トリフェニルホスフィン、ジフェニルホスフィニルクロリド、フェニル-N-フェニルホスホラミドクロリド、ジエチルクロロホスフェート、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド等のリン化合物の縮合剤の存在下に反応させる方法によっても実施できる。

【0118】該反応は、上記カルボン酸ハライドにアミン(6)を反応させる方法で用いられる溶媒及び塩基性化合物の存在下に、通常-20～150℃程度、好ましくは0～100℃程度付近にて行なわれ、一般に5分～30時間程度にて反応は終了する。縮合剤及びカルボン酸(1c)の使用量はアミン(6)に対して夫々少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～2倍モル量程度使用するのがよい。

【0119】尚、上記反応のカルボン酸(1c)及びアミン(6)において、反応するカルボキシル基以外のカルボキシル基は保護されているのが好ましい。

【0120】反応工程式-4

【0121】

【化35】

※が、通常前者に対して後者を等モル量以上、好ましくは1～3倍モル程度使用するのがよい。上記反応は、通常15～200℃程度、好ましくは30～80℃程度で好適に進行し、一般に1～24時間程度で該反応は完結する。

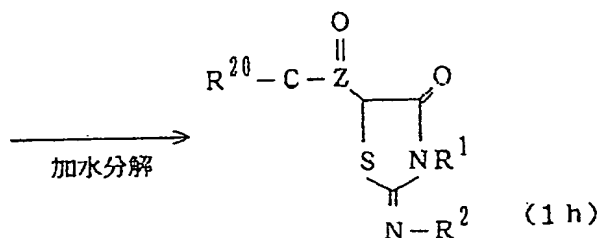
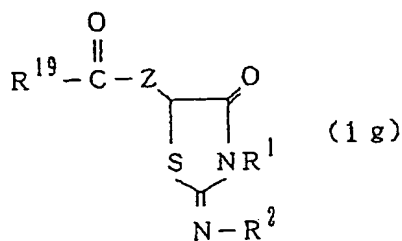
【0123】カルボキシル基を含む本発明化合物は、対応するエステルを通常のエステル加水分解反応に供することにより得られる。その例を例えば下記反応工程式-5に示す。

【0124】反応工程式-5

【0125】

【化36】

37

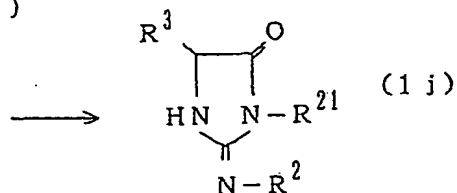
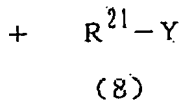
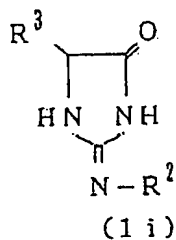


【0126】〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  及び  $\text{Z}$  は前記に同じ。 $\text{R}^{19}$  は前記  $\text{R}^*$  で示される基の中でエステル残基を有する基を示す。 $\text{R}^{20}$  は前記  $\text{R}^*$  で示される基の中でカルボキシル基を有する基を示す。〕一般式 (1h) の化合物は、適当な溶媒中で一般式 (1g) の化合物をアルカリの存在下加水分解することにより製造される。ここでアルカリとしては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。溶媒としては通常のものが高く使用でき、例えばメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、水等を挙げることができる。アルカリの使用量としては、一般式 (1g) の化合物 1 モルに対して 1~3 モル程度がよい。この加水分解反応は、通常 15~200℃程度、好ましくは 30~60℃程度で好適に進行し、一般に 1~24 時間程度で該反応は完結する。

【0127】反応工程式-6

【0128】

【化37】



38

【0129】〔式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  及び  $\text{Y}$  は前記に同じ。 $\text{R}^{21}$  は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基又はフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基を 1~3 個有することのあるフェニル低級アルキル基を示す。〕一般式 (1i) の化合物と一般式 (8) の化合物との反応は適当な溶媒中、脱酸剤の存在下で行なわれる。脱酸剤としては、例えば上記反応工程式-1における化合物 (2) と化合物 (3) との反応で用いられる脱酸剤をいずれも使用できる。また溶媒としては通常のもを広く使用でき、上記反応工程式-1における化合物 (2) と化合物 (3) との反応で用いられる溶媒をいずれも使用できる。一般式 (1i) の化合物と一般式 (8) の化合物との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択され得るが、通常前者に対して後者を等モル以上、好ましくは 1~3 倍モル程度使用するのがよい。上記反応は、通常 15~200℃程度、好ましくは 60~100℃程度で好適に進行し、一般に 1~24 時間程度で該反応は完結する。

20 【0130】反応工程式-7

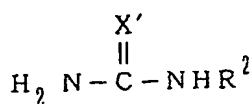
【0131】

【化38】

30

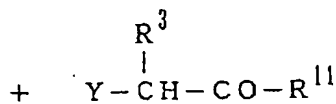
40

39

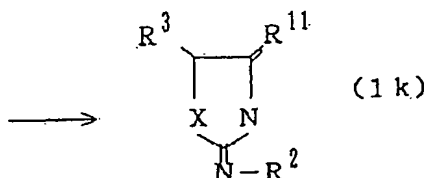


(9)

40



(10)



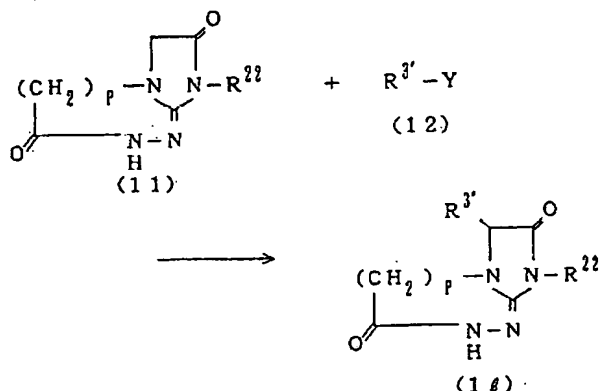
【0132】〔式中 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{X}$ 及び $\text{Y}$ は前記に同じ。 $\text{X}'=\text{S}$ 又は $\text{NH}$ を示す。〕一般式

(9)の化合物と一般式(10)の化合物との反応は適当な溶媒中、脱酸剤の存在下で行なわれる。脱酸剤としては、例えば上記反応工程式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応で用いられる脱酸剤をいずれも使用できる。また溶媒としては通常のを広く使用でき、上記反応工程式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応で用いられる溶媒をいずれも使用できる。一般式(9)の化合物と一般式(10)の化合物との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択され得るが、通常前者に対して後者を等モル以上、好ましくは1~3倍モル程度使用するのがよい。上記反応は、通常15~200℃程度、好ましくは60~100℃程度で好適に進行し、一般に1~24時間程度で該反応は完結する。

【0133】反応工程式-8

【0134】

【化39】



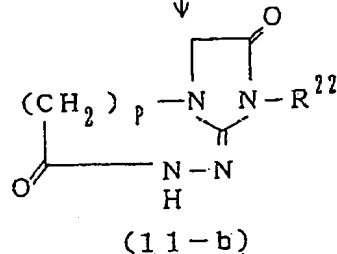
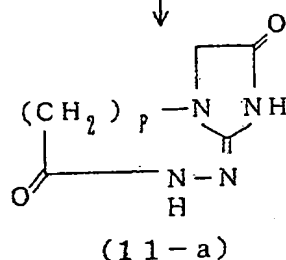
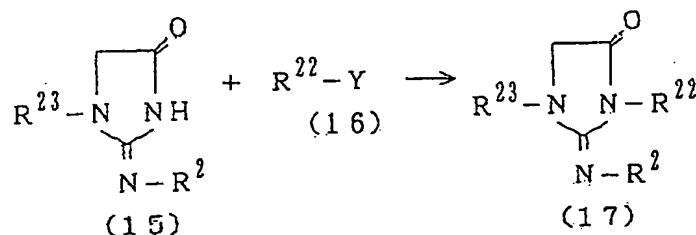
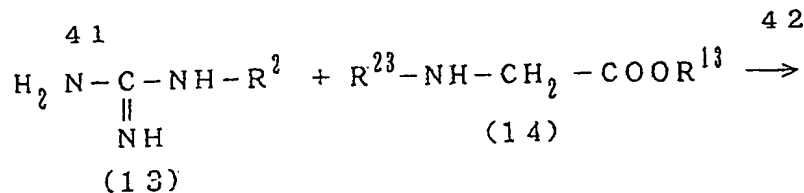
【0135】〔式中 $\text{R}^1$ 及び $\text{Y}$ は前記に同じ。 $\text{R}^{3''}$ は水素原子以外の $\text{R}^3$ を示す。 $\text{R}^{22}$ は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキル基又は置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基から選ばれる基を1~3個有することのあるフェニル基を示す。 $p$ は1~3の整数を示す。〕一般式(11)の化合物と一般式(12)の化合物との反応は、適当な溶媒中、強塩基化合物の存在下で行なわれる。強塩基化合物としては、例えばブチルリチウム、 $t$ -ブチルリチウム等のアルキルリチウム化合物等が挙げられる。溶媒としては、通常のもので広く使用でき、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、ヘキサン等の炭化水素類、ヘキサメチルホスホリックトリアミド等が挙げられる。一般式(11)の化合物と一般式(12)の化合物との使用割合としては、通常前者に対して後者を等モル以上、好ましくは1~3倍モル程度使用するのがよい。上記反応は、通常-70~15℃程度、好ましくは-70~-30℃程度で好適に進行し、一般に1~24時間程度で該反応は完結する。

【0136】反応工程式-9

【0137】

【化40】





【0138】〔式中 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{22}$ 、 $\text{Y}$ 及び $p$ は前記に同じ。 $\text{R}^{23}$ は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示す。〕一般式(13)の化合物と一般式(14)の化合物との反応は、前記上記反応工程式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の反応条件下に行なわれる。

【0139】一般式(15)の化合物と一般式(16)の化合物との反応は、前記上記反応工程式-6における化合物(1i)と化合物(8)との反応と同様の反応条件下に行なわれる。

【0140】一般式(17)の化合物から一般式(11)の化合物を得る反応は、有機又は無機の酸性化合物の存在下で行なわれる。上記において有機又は無機の酸性化合物としては、例えば塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、ギ酸等を使用することができ、このうち特に\*

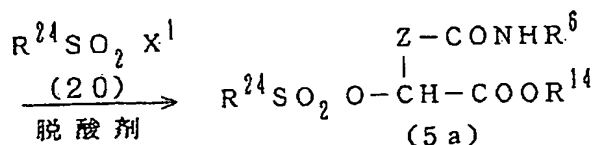
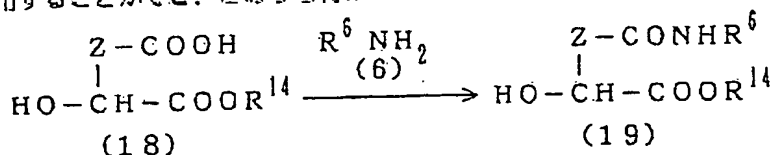
\*塩酸、硫酸等の稀薄な強酸が好ましい。溶媒としては、酸に安定な通常の溶媒が使用でき、例えばメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、水等が挙げられる。酸性化合物の使用量は、一般式(17)の化合物に対し1~20倍モル程度である。該反応は通常30~120℃程度で、5~60分程度行なわれる。

【0141】上記反応工程式-2において、出発原料として用いられる一般式(5)の化合物の内、 $\text{R}^3$ が基 $\text{R}^6\text{NHCOZ}-$ 、 $\text{Y}$ が低級アルカンスルホニルオキシ基を示す化合物は、例えば下記に示す方法により製造される。

【0142】反応工程式-10

【0143】

〔化41〕



【0144】〔式中 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^{14}$ 及び $\text{Z}$ は前記に同じ。 $\text{R}^{24}$ は低級アルキル基を示す。 $\text{X}^1$ はハロゲン原子を示す。〕一般式(18)の化合物と一般式(6)の化合物※50

※との反応は、適当な溶媒中に行なわれる。用いられる溶媒としては、水、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジメチルホルムアミド等やこれらの混合溶

## 43

媒を例示できる。該反応は、通常 $-10\sim-40^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは室温付近にて行なわれ、通常5分 $\sim$ 1時間程度で反応は完結する。

【0145】一般式(19)の化合物と一般式(20)の化合物との反応は、脱酸剤の存在下、適当な溶媒中で行なわれる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類等やこれらの混合溶媒を例示できる。また脱酸剤としては、上記反応工程式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応で用いられる脱酸剤をいずれも使用することができる。該反応は、通常 $-20\sim-30^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは $-5\sim-10^{\circ}\text{C}$ 程度で行なわれ、通常10 $\sim$ 30分程度で反応は完結する。尚、この反応で、出発原料(18)が光学活性体である場合には、対応する化合物(5a)も光学活性体として得ることができる。

【0146】尚、 $R^{11}$ がフェニル環上に低級アルコキシ基を1 $\sim$ 2個有することのあるフェニルカルバモイル低級アルキル基の場合は、対応する $R^{11}$ がカルボキシ低級アルキル基をもつ化合物と、フェニル環上に低級アルキル基を1 $\sim$ 2個有することのあるフェニルアミンとを、反応工程式-3に示すアミド結合生成反応と同様にして反応させて得ることができる。

【0147】一般式(1)の化合物は、医薬的に許容される酸又は塩基化合物の付加塩を包含する。上記塩は上記酸又は塩基を作用させることにより容易に形成される。塩形成に使用される酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、また、場合によっては、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸等の有機酸を挙げることができる。また上記塩形成に使用される塩基化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等を挙げることができる。

【0148】上記各方法で製造される一般式(1)の化合物及びその塩は、通常の分離手段、例えば蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法等により容易に反応系から単離精製できる。

【0149】本発明メイラード反応阻害剤は、通常一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤又は賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、軟膏剤等が挙げられる。錠剤の形態に成型するに際しては、担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸

## 44

カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カルリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸液被錠、フィルムコーティング錠或いは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成型するに際しては、担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。坐剤の形態に成型するに際しては、担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。カプセル剤の調製は常法に従い、通常上記で例示した各種の担体と本発明化合物を混合し、硬質ゼラチンカプセル、硬質カプセル等に充填して行なわれる。注射剤として調製される場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましい。これらの形態に成型するに際しては、希釈剤として例えば水、乳酸水溶液、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに充分な量の食塩、ブドウ糖或いはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させてもよい。ペースト、クリーム及びゲルの形態に製剤するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

【0150】本発明医薬製剤中に含有されるべき本発明化合物の量は、特に限定されず広い範囲から適宜選択されるが、通常医薬製剤中に1 $\sim$ 70重量%とするのがよい。

【0151】本発明医薬製剤の投与方法は特に制限はな

## 45

く、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の状態等、また各種製剤形態等に応じて各種決定されるが、通常全身的或いは局所的に、経口又は非経口で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の形態で経口投与され、注射剤の形態で、必要に応じ通常の補液と混合して静脈内、筋肉内、皮内、皮下又は腹腔内投与される他、坐剤として直腸内投与され、又は軟膏剤として塗布される。

【0152】本発明医薬製剤の人に対する投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により適宜選択されるが、通常1日当たり体重1kg当たり約0.1~100mgの範囲で投与され、該製剤は1日1回から数回に分けて投与されてもよい。もちろん、前記のように投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

## 【0153】

【実施例】以下、原料化合物の製造例を参考例として挙げ、本発明で使用する化合物の製造例を実施例として挙げ、更に本発明で使用する化合物の薬理試験結果及び製剤例を示す。

## 【0154】参考例1

2-ベンジリデンヒドラゾノ-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オンの製造

2.30gの金属ナトリウムを150mlのメタノールに溶解して調製したナトリウムメトキシドのメタノール溶液に、ベンジリデンアミノグアニジン5.70gを加え、室温下に1時間攪拌した後、イミノジアセテックアシッドジエチルエステル11.35gを加え、17時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、水とクロロホルムを加えて、分配し、水層を更に3回クロロホルムで抽出した。有機層と抽出液を合せて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム-メタノール=100:1 (v/v) 混合溶媒により溶出して、2-ベンジリデンヒドラゾノ-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン2.61gを得た。

【0155】m. p. 149-153°C

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 3.77 (s, 3H)、4.01 (s, 2H)、4.23 (s, 2H)、7.32-7.68 (m, 5H)、8.26 (s, 1H)。

## 【0156】参考例2

2-ベンジリデンヒドラゾノ-3-エトキシカルボニルメチル-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オンの製造

60%水素化ナトリウム96mgをジメチルホルムアミド20mlに氷冷下に懸濁させ、これに参考例1で得られた2-ベンジリデンヒドラゾノ-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン254mgを徐々

## 46

に滴下し、80°Cで1時間攪拌した。反応混合物を冷却後、水とクロロホルムを加えて分配し、水層を更にクロロホルムで3回抽出した。有機層と抽出液を合せて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をクロロホルム-n-ヘキサンより再結晶して、2-ベンジリデンヒドラゾノ-3-エトキシカルボニルメチル-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン320mgを得た。

【0157】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.29 (t, J=7.0Hz, 3H)、3.71 (s, 3H)、4.17 (q, J=5.9Hz, 2H)、4.14 (s, 2H)、4.41 (s, 2H)、4.71 (s, 2H)、7.25-7.60 (m, 5H)、8.13 (s, 1H)。

## 【0158】参考例3

7-エトキシカルボニルメチル-1, 4, 5, 7-テトラアザピシクロ [4, 3, 0] ノナン-5-エン-3, 8-ジオンの製造

参考例2で得られた2-ベンジリデンヒドラゾノ-3-エトキシカルボニルメチル-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン230mgに、0.5N塩酸10mlを加え、水蒸気蒸留を40分間行なった。反応混合物を冷却後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム-酢酸エチル=1:2 (v/v) 混合溶媒により溶出し、7-エトキシカルボニルメチル-1, 4, 5, 7-テトラアザピシクロ [4, 3, 0] ノナン-5-エン-3, 8-ジオン60mgを得た。

【0159】m. p. 188-193°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.20 (t, J=6.81Hz, 3H)、3.98 (s, 2H)、4.04 (q, J=6.91Hz, 2H)、4.20 (s, 2H)、10.24 (s, 1H)。

## 【0160】実施例1

5-(4-ベンジロキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造  
メタノール60mlに金属ナトリウム1.69gを溶かして調製したナトリウムメトキシドのメタノール溶液に、イソプロピリデンアミノグアニジン硫酸塩3.00gを加え、室温下に1時間攪拌した後、O-ベンジルーL-チロシンメチルエステル塩酸塩11.83gを加えて、6時間加熱還流した。室温に戻し、不溶物を濾去して、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム) で精製し、更にエタノールから再結晶して、白色結晶の上記目的化合物2.15gを得た。

【0161】m. p. 172-173°C

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.82, 1.92 (s, s, 6H)、2.8-3.0 (m, 2H)、4.15-4.30 (m, 1H)、5.04 (s, 2

## 47

H)、6.90 (d, 2H)、7.10 (d, 2H)、7.25-7.50 (m, 5H)。

## 【0162】実施例2

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-メチルイミダゾリジン-4-オンの製造

〇-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代りに、L-アラニンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0163】m. p. 126-128℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.22 (d, 3 H, J=6.8 Hz)、1.89、1.94 (s, s, 6H)、3.96 (q, 1H, J=6.8 Hz)、7.51 (s, 1H)、10.42 (brs, 1H)。

## 【0164】実施例3

5-ベンジル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

〇-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代りにL-フェニルアラニンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0165】m. p. 148-149℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.84、1.93 (s, s, 6H)、2.8-3.1 (m, 2H)、4.13-4.38 (m, 1H)、7.26 (s, 5H)。

## 【0166】実施例4

5-(4-ヒドロキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

〇-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代りに、L-チロシンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0167】m. p. 218-219℃

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.85、1.93 (s, s, 6H)、2.7-3.0 (m, 2H)、4.08-4.38 (m, 1H)、6.68 (d, 2H)、7.01 (d, 2H)、7.31 (s, 1H)、9.38 (brs, 1H)。

## 【0168】実施例5

5-[4-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

〇-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代りに、〇-2,6-ジクロロベンジル-L-チロシンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0169】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.99 (s, 3H)、2.05 (s, 3H)、2.75 (d, 1H, J=9.57, 14.19 Hz)、3.27 (dd, 1H, J=3.30, 13.85 Hz)、4.17 (dd, 1H, J=3.63, 9.56 Hz)、5.26 (d, 2H)、6.98-7.38 (m, 7

## 48

H)。

## 【0170】実施例6

5-[4-(4-クロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

〇-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代りに、〇-4-クロロベンジル-L-チロシンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0171】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.82、1.92 (2s, 6H)、2.85 (dd, 1H, Jgem=13.86 Hz, J=4.62 Hz)、2.95 (dd, 1H, J=4.95 Hz)、4.20 (dd, 1H)、5.04 (s, 2H)、6.86-7.13 (m, 4H)、7.39-7.49 (m, 5H)、10.50 (brs, 1H)。

## 【0172】実施例7

5-(4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

20 〇-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代りに、D-フェニルグリシンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0173】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.92、1.94 (2s, 6H)、4.85 (s, 1H)、6.69-7.17 (m, 4H)、7.98 (s, 1H)、9.57 (brs, 1H)。

## 【0174】実施例8

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(4-フェニルチオベンジル)イミダゾリジン-4-オンの製造

30 〇-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代りに、4-フェニルチオフェニルアラニンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0175】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.99、2.12 (2s, 6H)、3.09 (m, 2H)、4.66 (m, 1H)、7.20-7.37 (m, 9H)。

## 【0176】実施例9

5-[N-(4-エトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

特公昭46-15936号公報に記載された方法に従い合成した5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン0.37g及び4-アミノ安息香酸エチルエステル0.26gのN,N-ジメチルホルムアミド10ml溶液に、1-ヒドロキシベンズトリアゾール塩酸塩0.27g、次いで1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩0.34gを加えて、室温下、16時間攪拌した。反応液を2N塩酸100ml-酢酸エチル100ml

49

1の混液に投入した。分離する有機層を取り、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（溶出液：塩化メチレン：メタノール=9：1）で精製して、上記目的化合物0.37gを得た。

【0177】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.31 (t, 3H, J=7.26Hz)、1.93 (s, 3H)、1.95 (s, 3H)、2.93 (dd, 1H, J=9.23, 16.82Hz)、3.20 (d, 1H, J=3.96, 16.5Hz)、4.24-4.36 (m, 3H)、7.69 (d, 2H, J=8.90Hz)、7.92 (d, 2H, J=8.91Hz)、10.46 (s, 1H)、11.71 (brs, 1H)。

#### 【0178】実施例10

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- (N-プロピルカルバモイルメチル) チアゾリジン-4-オンの製造  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代りに、プロピルアミンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0179】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 0.83 (t, 3H, J=7.26Hz)、1.36-1.44 (m, 2H)、1.94 (brs, 6H)、2.56 (dd, 1H, J=10.23, 16.17Hz)、2.86-3.05 (m, 3H)、4.21 (dd, 1H, J=3.63, 9.9Hz)、7.99 (t, 1H, J=5.61Hz)、11.59 (brs, 1H)。

#### 【0180】実施例11

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- (N-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-3-イル)カルバモイルメチル) チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代りに、3-アミノ-3, 4-ジヒドロキノリン-2 (1H)-オンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0181】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.95 (s, 3H)、1.94 (s, 3H)、2.51-3.32 (m, 4H)、4.23-4.27 (m, 1H)、4.41-4.51 (m, 1H)、6.86-7.22 (m, 4H)、8.43 (m, 1H)、10.34 (d, 1H, J=2.31Hz)、11.66 (brs, 1H)。

#### 【0182】実施例12

5- (N-シクロヘキシルカルバモイルメチル) -2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代りに、シクロヘキシルアミンを用いて実施例9と同様にして上記目的化

50

合物を得た。

【0183】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.10-1.74 (m, 10H)、1.94 (s, 6H)、2.53 (dd, 1H)、2.87 (dd, 1H, Jgem=16.17Hz, J=3.96Hz)、3.49 (m, 1H)、4.20 (dd, 1H, J=10.06Hz)、7.90 (d, 1H, J=7.92Hz)、11.62 (brs, 1H)。

#### 【0184】実施例13

5- (N-エトキシカルボニルメチルカルバモイルメチル) -2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代りに、グリシンエチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0185】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.20 (t, 3H)、1.94 (s, 6H)、2.68 (dd, 1H, Jgem=16.49Hz, J=6.26Hz)、2.97 (dd, 1H, J=3.63Hz)、3.83 (dd, 2H)、4.09 (q, 2H)、4.21 (dd, 1H)、8.50 (t, 1H, J=5.94Hz)、11.66 (s, 1H)。

#### 【0186】実施例14

5- (N-(4-カルボキシフェニル)カルバモイルメチル) -2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

実施例9で製造した5- (N-(4-エトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル) -2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン2.73gをジオキサネ30mlに溶かし、2N水酸化ナトリウム6.46mlを加えて、50℃に加熱した。1時間後、溶媒を留去した。残渣を水100mlに溶かし、2N塩酸でpH2に調整した。生成した結晶を濾取して上記目的化合物を2.02g得た。

【0187】NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1.94 (s, 3H)、1.95 (s, 3H)、2.92 (dd, 1H, J=9.23, 16.82Hz)、3.19 (dd, 1H, J=3.96, 16.83Hz)、4.34 (dd, 1H, J=4.04, 9.23Hz)、7.67 (d, 2H, J=8.90Hz)、7.89 (d, 2H, J=8.58Hz)、10.43 (s, 1H)。

#### 【0188】実施例15

5-カルボキシメチル-3-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン1.15gをジメチルホルムアミド30mlに溶かし、氷冷下、60%水酸化ナトリウム0.24gを少量ずつ加えた。30分後、クロル酢

## 51

酸エチル 0.74 g を加えて室温下、15 時間攪拌した。反応液を氷水 200 ml に投入し、酢酸エチル 200 ml で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル=1:

1）で精製して上記目的化合物を 0.36 g 得た。

【0189】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.29 (t, 3H, J=6.92 Hz), 2.02 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.97 (dd, 1H, J=9.9, 17.48 Hz), 3.35 (dd, 1H, J=3.63, 17.82 Hz), 4.23 (q, 2H, J=7.26 Hz), 4.31 (dd, 1H, J=3.63, 9.9 Hz), 4.66 (s, 2H)。

## 【0190】実施例 16

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-3-フェニルチアゾリジン-4-オンの製造

アセトン 4-フェニル-3-チオセミカルバゾン 0.19 g をエタノール 7 ml に溶かし、クロル酢酸エチル 0.13 g、次いで酢酸ナトリウム 0.09 g を加えて、15 時間加熱還流した。放冷後析出した結晶を濾取して、白色の上記目的化合物を 0.13 g 得た。

【0191】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.74 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 7.32-7.53 (m, 5H)。

## 【0192】実施例 17

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-4-メチルチアゾールの製造

アセトンチオセミカルバゾン 0.79 g をエタノール 20 ml に溶かし、クロルアセトン 0.69 g 及び酢酸ナトリウム 0.59 g を加えて 3 時間加熱還流した。放冷後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；塩化メチレン：メタノール=10:1）で精製して上記目的化合物を 0.18 g 得た。

【0193】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.91 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 6.13 (s, 1H)。

## 【0194】実施例 18

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-4-フェニルチアゾールの製造

クロルアセトンの代りに 2-ブロムアセトフェノンを用い、実施例 17 と同様にして上記目的化合物を得た。

【0195】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.94 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.25-7.42 (m, 3H), 7.84-7.87 (m, 2H), 10.95 (brs, 1H)。

## 【0196】実施例 19

4-(4-クロルフェニル)-2-イソプロピリデンヒドラジノチアゾールの製造

## 52

クロルアセトンの代りに、2-ブロム-4'-クロルアセトフェノンを用い、実施例 17 と同様にして上記目的化合物を得た。

【0197】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.76 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 6.81 (s, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.66-7.73 (m, 2H), 8.99 (brs, 1H)。

## 【0198】実施例 20

2-イソプロピリデンヒドラジノ-4-(4-フェニルチオフェニル)チアゾールの製造

クロルアセトンの代りに 2-ブロム-4'-フェニルチオアセトフェノンを用い、実施例 17 と同様にして上記目的化合物を得た。

【0199】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.83 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 6.83 (s, 1H), 7.22-7.36 (m, 7H), 7.68-7.72 (m, 2H), 8.67 (brs, 1H)。

## 【0200】実施例 21

4-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-イソプロピリデンヒドラジノチアゾールの製造

クロルアセトンの代りに 2-クロル-3',4'-ジヒドロキシアセトフェノンを用い、実施例 17 と同様にして上記目的化合物を得た。

【0201】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.92 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 6.73 (d, 1H, J=8.25 Hz), 6.85 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J=7.82 Hz), 7.23 (s, 1H), 10.52 (brs, 1H)。

## 【0202】実施例 22

4-(4-(4-クロルベンジルオキシ)フェニル)-2-イソプロピリデンヒドラジノチアゾールの製造

クロルアセトンの代りに 4-(4-クロルベンジルオキシ)フェナシルブロミドを用い、実施例 17 と同様にして上記目的化合物を得た。

【0203】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.89 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.99-7.05 (m, 3H), 7.43-7.58 (m, 4H), 7.75-7.89 (m, 2H), 10.58 (s, 1H)。

## 【0204】実施例 23

2-イソプロピリデンヒドラジノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾールの製造

クロルアセトンの代りに 2-クロルシクロヘキサノンを用い、実施例 17 と同様にして上記目的化合物を得た。

【0205】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.73-1.84 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.53-2.61 (m, 4H)。

## 【0206】実施例 24

3-ベンジル-5-(4-ヒドロキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

## の製造

実施例4で製造した5-(4-ヒドロキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン0.26gをN,N-ジメチルホルムアミド5mlに溶かし、ベンジルブロミド0.18g及び炭酸カリウム0.07gを加えて、80℃油浴中で8時間加熱した。反応液を氷水50mlに投入し、酢酸エチル100mlで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製して上記目的化合物を0.11g得た。

[0207] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.95 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.77 (dd, 1H, J=7.92Hz, 13.86Hz), 3.12 (dd, 1H, J=3.96Hz, 14.18Hz), 4.23 (dd, 1H, J=3.63Hz, 7.92Hz), 4.70 (d, 2H, J=2.64Hz), 6.61-6.64 (m, 2H), 6.96-6.99 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 5H)。

## [0208] 実施例25

5-(4-ヒドロキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノ-3-(4-メトキシベンジル)イミダゾリジン-4-オンの製造  
ベンジルブロミドの代わりに、パラメトキシベンジルクロリドを用い、実施例24と同様にして上記目的化合物を得た。

[0209] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ; 1.96 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.75 (dd, 1H, J=7.92Hz, 13.86Hz), 3.09 (dd, 1H, J=3.95Hz, 14.18Hz), 4.21 (dd, 1H, J=3.63Hz, 7.92Hz), 4.61 (d, 2H, J=2.97Hz), 6.59 (d, 2H, J=8.58Hz), 6.79 (d, 2H, J=8.57Hz), 6.95 (d, 2H, J=8.25Hz), 7.23 (d, 2H, J=8.57Hz)。

## [0210] 実施例26

5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造  
3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-クロルプロピオン酸エチルエステル1.28gをエタノール20mlに溶かし、アセトンチオセミカルバゾン0.63g及び酢酸ナトリウム0.40gを加えて、20時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、水50mlを加えて酢酸エチル100mlで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製して上記目的化合物を0.4g

得た。

[0211] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.99 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.94 (dd, 1H, J=10.23, 14.19Hz), 3.48 (dd, 1H, J=3.63, 14.19Hz), 4.21 (dd, 1H, J=3.63, 10.23Hz), 5.04 (s, 2H), 6.90-7.41 (m, 9H)。

## [0212] 実施例27

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(4-メチルチオベンジル)チアゾリジン-4-オンの製造  
3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-クロルプロピオン酸エチルエステルの代わりに、2-クロル-3-(4-メチルチオフェニル)プロピオン酸エチルエステルを用い、実施例26と同様にして上記目的化合物を得た。

[0213] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.99 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H, J=10.23, 14.19Hz), 3.49 (dd, 1H, J=3.96, 14.19Hz), 4.22 (dd, 1H, J=3.63, 10.23Hz), 10.04 (brs, 1H), 7.15-7.21 (m, 4H)。

## [0214] 実施例28

9-ベンジルオキシメチル-1,4,5,7-テトラアザビシクロ-[4,3,0]ノナン-5-エン-3,8-ジオンの製造  
参考例3と同様にして得られた原料1,4,5,7-テトラアザビシクロ-[4,3,0]ノナン-5-エン-3,8-ジオン0.21gをテトラヒドロフラン4ml-ヘキサメチルホスホリクトリアミド1mlの混液に懸濁し、ドライアイス-アセトン浴中で冷却下、1.6Mブチルリチウムのヘキサン溶液2.86mlを滴下して、同温度で2時間攪拌した。この反応液にベンジルクロルメチルエーテル0.28mlのヘキサメチルホスホリクトリアミド1ml溶液を滴下し、-30~-40℃に冷却下、1時間、さらに氷冷下、90分間攪拌した。反応液に1N塩酸20mlを加え、酢酸エチル80mlで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧濃縮した。残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開液；クロロホルム：メタノール＝10：1）で精製して上記目的化合物を0.05g得た。

[0215] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 3.65-3.80 (m, 4H), 4.07-4.08 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 7.23-7.39 (m, 5H), 10.15 (d, 1H), 11.13 (brs, 1H)。

## [0216] 実施例29

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(4-ニトロベンジル)イミダゾリジン-4-オンの製造

## 55

〇-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代りに、4-ニトロフェニルアラニンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

[0217] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.82, 1.92 (s, s, 6H), 3.06 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=13.70, J=4.83Hz), 3.154 (dd, 1H), 4.32 (t, 1H), 7.48 (d, 2H), 8.14 (d, 2H), 7.63 (brs, 1H), 10.62 (brs, 1H)。

## [0218] 実施例30

5-〔4-〔シクロヘキシルメチルオキシ〕ベンジル〕-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

〇-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代りに、〇-シクロヘキシルメチル-L-チロシンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

[0219] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 2.83 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=14.02Hz, J=4.78Hz), 2.93 (dd, 1H), 3.71 (d, 2H, J=5.94Hz), 4.18 (t, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.39 (brs, 1H), 10.50 (brs, 1H)。

## [0220] 実施例31

5-〔4-ベンジルベンジル〕-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

〇-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代りに、4-ベンジルフェニルアラニンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

[0221] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.99, 2.13 (2s, 6H), 3.03 (m, 2H), 3.83 (dd, 2H), 4.65 (t, 1H), 6.99-7.30 (m, 10H), 12.15 (brs, 1H)。

## [0222] 実施例32

5-〔4-〔4-クロルベンゾイルアミノ〕ベンジル〕-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

実施例29で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-〔4-ニトロベンジル〕イミダゾリジン-4-オン200mgをエタノール40ml中、10%パラジウム炭素20mg存在下、パールの装置を用いて、室温、3kg/cm<sup>2</sup>で接触還元した。3時間後、触媒を濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム10mlに溶かし、トリエチルアミン0.1mlを加え、氷冷下、4-クロルベンゾイルクロリド0.1mlを滴下した。室温で2時間攪拌した後、1%塩酸、ついで飽和食

## 56

塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥して、溶媒を減圧留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（展開液；クロロホルム：メタノール=8：2）にて精製して上記目的化合物を50mg得た。

[0223] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.82, 1.92 (s, s, 6H), 2.93, 2.98 (dd, dd, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.15-7.98 (m, 4H), 7.53-7.64 (m, 4H), 10.24 (brs, 1H)。

## 10 [0224] 実施例33

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-〔N-フェニルカルバモイルメチル〕チアゾリジン-4-オンの製造  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代りに、アニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0225] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ; 1.93, 1.95 (2s, 6H), 2.87 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.5Hz, J=9.57Hz), 3.16 (dd, 1H, J=3.95Hz), 4.33 (dd, 1H), 7.0-7.6 (m, 5H), 10.11 (brs, 1H), 11.70 (brs, 1H)。

20

## [0226] 実施例34

5-〔N-イソプロピルカルバモイルメチル〕-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、イソプロピルアミンを用いて、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0227] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.03, 1.05 (2s, 6H), 1.94 (s, 6H), 2.86 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.2Hz, J=3.63Hz), 3.15 (dd, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.20 (dd, 1H, J=9.9Hz), 7.90 (d, 1H), 11.64 (s, 1H)。

## [0228] 実施例35

5-〔N-ベンジルカルバモイルメチル〕-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代りに、ベンジルアミンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0229] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.94, 1.95 (2s, 6H), 2.67 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.2Hz, J=9.6Hz), 2.97 (dd, 1H, J=4.0Hz), 4.25 (m, 3H), 7.27 (m, 5H), 8.54 (t, 1H, J=5.9Hz), 11.65 (brs, 1H)。

## [0230] 実施例36

5-〔4-〔4-クロルフェニルチオ〕ベンジル〕-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

50



## 57

2-クロル-3-[4-(4-クロルフェニルチオ)フェニル]プロピオン酸メチル 0.68g、アセトンチオセミカルバゾン 0.32g、酢酸ナトリウム 0.20g 及びエタノール 20ml の混合物を 24 時間加熱還流した。放冷後、不溶物を濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製して上記目的化合物を 0.25g 得た。

[0231] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.99 (s, 3H)、2.07 (s, 3H)、3.00 (d, 1H, J=10.23, 14.19Hz)、3.52 (dd, 1H, J=3.63, 14.19Hz)、4.22 (dd, 1H, J=3.63, 10.23Hz)、7.18-7.35 (m, 4H)。

## [0232] 実施例 37

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシカルボニル-4-メチルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-アミノ-5-メチル安息香酸メチルエステルを用い、実施例 9 と同様にして上記目的化合物を得た。

[0233] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.93, 1.94 (2s, 6H)、2.31 (s, 3H)、2.96 (dd, 1H, Jgem=16.49Hz, J=9.24Hz)、3.18 (dd, 1H, J=3.63Hz)、3.83 (s, 3H)、4.31 (dd, 1H)、7.39-7.96 (m, 3H, フェニル)、10.44 (brs, 1H)、11.70 (brs, 1H)。

## [0234] 実施例 38

5-[N-(2-カルボキシ-4-メチルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

実施例 37 で製造した 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシカルボニル-4-メチルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例 14 と同様にして上記目的化合物を得た。

[0235] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.93, 1.95 (2s, 6H)、2.30 (s, 3H)、3.00 (dd, 1H, Jgem=16.49Hz, J=8.91Hz)、3.19 (dd, 1H, J=3.96Hz)、4.32 (dd, 1H)、7.38 (d, 1H)、7.78 (d, 1H)、8.25 (s, 1H)、11.07 (brs, 1H)。

## [0236] 実施例 39

5-(N-カルボキシメチルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

実施例 13 で得られた 5-(N-エトキシカルボニルメ

## 58

チルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例 14 と同様にして上記目的化合物を得た。

[0237] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.94 (s, 6H)、2.61 (dd, 2H, Jgem=9.90Hz, J=3.30Hz)、4.07 (dd, 1H)、4.20, 4.25 (2dd, 2H)、8.24 (t, 1H)。

## [0238] 実施例 40

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(4-メチルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、p-トルイジンを用い、実施例 9 と同様にして上記目的化合物を得た。

[0239] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.93, 1.94 (2s, 6H)、2.24 (s, 3H)、2.83 (dd, 1H, Jgem=16.49Hz, J=9.57Hz)、3.13 (dd, 1H, J=3.63Hz)、4.32 (dd, 1H)、7.09, 7.44 (2d, 4H)、10.00 (brs, 1H)、11.67 (brs, 1H)。

## [0240] 実施例 41

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[4-(3-ピリジルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-4-オンの製造

3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-クロルプロピオン酸エチルの代わりに、2-クロル-3-[4-(3-ピリジルメチルオキシ)フェニル]プロピオン酸メチルを用い、実施例 26 と同様にして上記目的化合物を得た。

[0241] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.91 (s, 6H)、2.91 (dd, 1H, J=14.19Hz, J=9.57Hz)、4.46 (dd, 1H, J=4.29Hz, J=9.24Hz)、5.12 (s, 2H)、6.97 (d, 2H, J=8.58Hz)、7.18 (d, 2H, J=8.58Hz)、7.40-7.45 (m, 1H)、7.84-7.89 (m, 1H)、8.53-8.56 (m, 1H)、8.66 (d, 1H, J=1.65Hz)、11.68 (s, 1H)。

## [0242] 実施例 42

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[4-(2-フェニルエトキシ)ベンジル]イミダゾリジン-4-オンの製造

O-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代わりに、O-2-フェネチル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩を用い、実施例 1 と同様にして上記目的化合物を得た。

[0243] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.93

59

(s, 3H)、2.01 (s, 3H)、2.72 (d, 1H, J=8.91Hz, J=14.19Hz)、3.05 (t, 2H, J=6.93Hz)、3.16 (dd, 1H, J=3.63Hz, J=14.19Hz)、4.10 (dd, 1H, J=7.26Hz, J=11.22Hz)、4.11 (t, 2H, J=6.93Hz)、6.81 (d, 2H, J=8.58Hz)、7.10 (d, 2H, J=8.58Hz)、7.18-7.32 (m, 5H)。

## [0244] 実施例43

5- (3-インドリルメチル) -2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造  
O-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代わりに、L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

[0245] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.80 (s, 3H)、1.90 (s, 3H)、3.00-3.16 (m, 2H)、4.23 (t, 1H, J=4.29Hz)、6.91-7.06 (m, 2H)、7.11 (s, 1H)、7.31 (s, 1H)、7.29 (d, 1H, J=8.01Hz)、7.56 (d, 1H, J=7.92Hz)、10.48 (brs, 1H)、10.82 (brs, 1H)。

## [0246] 実施例44

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- (4- (2-チエニルメトキシ) ベンジル) イミダゾリジン-4-オンの製造

O-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代わりに、O-2-チエニルメチル-L-チロシンエチルエステルを用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

[0247] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.82, 1.92 (2s, 6H)、2.85 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=13.86Hz, J=4.62Hz)、2.95 (dd, 1H, J=4.95Hz)、4.19 (t, 1H)、5.22 (s, 2H)、6.87-7.55 (m, 7H)、7.54 (d, 1H)、10.52 (brs, 1H)。

## [0248] 実施例45

5- (5-ヒドロキシ-3-インドリルメチル) -2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

O-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代わりに、DL-5-ヒドロキシトリプトファンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

[0249] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.82 (s, 3H)、1.91 (s, 3H)、2.93 (dd, 1H, J=5.27Hz, 14.84Hz)、3.04 (dd, 1H, J=4.62Hz, 14.85

60

Hz)、4.19 (t, 1H, J=4.95Hz)、6.57 (dd, 1H, J=2.31Hz, 8.58Hz)、6.86 (d, 1H, J=1.98Hz)、7.02 (d, 1H, J=2.31Hz)、7.09 (d, 1H, J=8.57Hz)、7.27 (s, 1H)、8.58 (brs, 1H)、10.51 (brs, 1H)。

## [0250] 実施例46

5- (3, 4-ジヒドロキシベンジル) -2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造  
O-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代わりに、DL-3- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) アラニンエチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

[0251] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.83 (s, 3H)、1.91 (s, 3H)、2.71 (dd, 1H, J=4.95Hz, 13.86Hz)、2.83 (dd, 1H, J=4.95Hz, 13.85Hz)、4.12 (t, 1H, J=4.29Hz)、6.44 (dd, 1H, J=1.98Hz, 7.92Hz)、6.57-6.59 (m, 2H)、7.24 (brs, 1H)、7.47 (brs, 1H)。

## [0252] 実施例47

5- [N- (3, 4-ジフルオルフェニル) カルバモイルメチル] -2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3, 4-ジフルオルアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0253] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.94, 1.95 (2s, 6H)、2.89 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.50Hz, J=9.24Hz)、3.15 (dd, 1H, J=3.96Hz)、4.33 (dd, 1H)、7.23-7.79 (m, 3H)、10.37 (brs, 1H)、11.72 (brs, 1H)。

## [0254] 実施例48

5- [N- (4-ベンジルオキシフェニル) カルバモイルメチル] -2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、4-ベンジルオキシアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0255] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 2.08, 2.09 (2s, 6H)、2.97 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.50Hz, J=9.57Hz)、3.27 (dd, 1H, J=3.96Hz)、4.46 (dd, 1H)、5.21 (s, 2H)、7.09-7.63 (m, 9H)、10.12 (brs, 1H)、11.82 (brs, 1H)。

61

## [0256] 実施例49

5- [N- (4-クロロフェニル) カルバモイルメチル] -2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、4-クロロアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0257] NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1. 93, 1. 94 (2s, 6H), 2. 87 (dd, 1H,  $J_{gem}=16.50$  Hz,  $J=9.57$  Hz), 3. 15 (dd, 1H,  $J=3.95$  Hz), 4. 32 (dd, 1H), 7. 36, 7. 58 (2d, 4H), 10. 25 (brs, 1H), 11. 69 (brs, 1H)。

## [0258] 実施例50

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (4-メトキシフェニル) カルバモイルメチル] チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、p-アニシジンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0259] NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1. 93, 1. 94 (2s, 6H), 2. 82 (dd, 1H,  $J_{gem}=16.16$  Hz,  $J=9.57$  Hz), 3. 11 (dd, 1H,  $J=3.96$  Hz), 3. 72 (s, 3H), 4. 31 (dd, 1H), 6. 87, 7. 86 (2d, 4H), 9. 97 (brs, 1H), 11. 69 (brs, 1H)。

## [0260] 実施例51

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (4-メチルチオフェニル) カルバモイルメチル] チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、4-メチルチオアニリンを用い、実施例9と同様にして、上記目的化合物を得た。

[0261] NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1. 93, 1. 95 (2s, 6H), 2. 44 (s, 3H), 2. 85 (dd, 1H,  $J_{gem}=16.49$  Hz,  $J=9.24$  Hz), 3. 14 (dd, 1H,  $J=3.95$  Hz), 4. 31 (dd, 1H), 7. 22 (d, 2H), 7. 52 (d, 2H), 10. 11 (brs, 1H), 11. 68 (brs, 1H)。

## [0262] 実施例52

5- [N- (4-ブロムフェニル) カルバモイルメチル] -2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、4-ブロムアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0263] NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1. 93, 1. 94 (2s, 6H), 2. 87 (dd, 1H,  $J_{gem}=16.50$  Hz,  $J=9.57$  Hz), 3. 15 (dd, 1H,  $J=3.95$  Hz), 4. 33 (m, 1H), 7. 46-7. 56 (m, 4H), 10. 25 (brs, 1H), 11. 69 (brs, 1H)。

62

93, 1. 94 (2s, 6H), 2. 87 (dd, 1H,  $J_{gem}=16.50$  Hz,  $J=9.24$  Hz), 3. 15 (dd, 1H,  $J=3.95$  Hz), 4. 33 (m, 1H), 7. 46-7. 56 (m, 4H), 10. 25 (brs, 1H), 11. 69 (brs, 1H)。

## [0264] 実施例53

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (3, 4, 5-トリクロロフェニル) カルバモイルメチル] チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3, 4, 5-トリクロロアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0265] NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1. 94, 1. 95 (2s, 6H), 2. 94 (dd, 1H,  $J_{gem}=16.83$  Hz,  $J=8.90$  Hz), 3. 16 (dd, 1H,  $J=3.96$  Hz), 4. 33 (dd, 1H), 7. 82 (s, 2H), 10. 54 (brs, 1H), 11. 71 (brs, 1H)。

## [0266] 実施例54

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) カルバモイルメチル] チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3, 4-メチレンジオキシアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0267] NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1. 94, 1. 95 (2s, 6H), 2. 83 (dd, 1H,  $J_{gem}=16.33$  Hz,  $J=9.40$  Hz), 3. 12<sup>+</sup> (dd, 1H,  $J=3.80$  Hz), 4. 31 (dd, 1H), 5. 97 (s, 2H), 6. 82-6. 97 (m, 3H), 7. 28 (s, 1H), 10. 17 (s, 1H)。

## [0268] 実施例55

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (1-ナフチル) カルバモイルメチル] チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、1-ナフチルアミンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0269] NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm; 1. 95 (s, 6H), 3. 03 (dd, 1H,  $J_{gem}=16.17$  Hz,  $J=9.57$  Hz), 4. 39 (dd, 1H,  $J=3.63$  Hz), 7. 46-8. 12 (m, 7H), 10. 10 (brs, 1H), 11. 71 (brs, 1H)。

## [0270] 実施例56

5- [N- (3, 5-ジクロロフェニル) カルバモイルメチル] -2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

63

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3, 5-ジクロロアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0271] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.94, 1.95 (2s, 6H), 2.92 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.82Hz, J=8.91Hz), 3.16 (dd, 1H, J=3.96Hz), 4.33 (dd, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 11.72 (brs, 1H)。

[0272] 実施例57

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- (N-メチル-N-フェニルカルバモイルメチル) チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、N-メチルアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0273] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.98, 2.02 (2s, 6H), 2.55 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=17.16Hz, J=10.56Hz), 2.99 (dd, 1H, J=3.30Hz), 3.29 (s, 3H), 4.29 (dd, 1H), 7.16-7.45 (m, 5H)。

[0274] 実施例58

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (3-ピリジルメチル) カルバモイルメチル] チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3-アミノメチルピリジンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0275] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.94 (2s, 6H), 2.68 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.17Hz, J=9.57Hz), 2.98 (dd, 1H, J=3.96Hz), 4.26 (dd, 1H), 4.31 (d, 2H, J=5.94Hz), 7.32-8.48 (m, 4H), 8.61 (t, 1H), 11.66 (brs, 1H)。

[0276] 実施例59

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (3-イミダゾール-1-イル) プロピルカルバモイルメチル] チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、1- (3-アミノプロピル) イミダゾールを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0277] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.76-1.99 (m, 8H), 2.60 (dd, 1H, J=9.57Hz, J=14.84Hz), 2.90 (dd, 1H, J=3.96Hz, J=15.84Hz), 3.00-3.48 (m, 2H), 3.96 (t, 2H, J=6.93Hz), 4.24 (dd, 1

64

H, J=3.96Hz, J=9.24Hz), 6.88 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.10 (t, 1H, J=5.28Hz), 11.65 (brs, 1H)。

[0278] 実施例60

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- (N-モルホリノカルバモイルメチル) チアゾリジン-4-オンの製造  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、N-アミノモルホリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0279] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.93, 1.94 (2s, 6H), 2.72 (m, 4H), 2.82 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 4.19 (m, 1H), 8.77, 9.10 (2s, 1H), 11.64 (brs, 1H)。

[0280] 実施例61

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (2-チエニルメチル) カルバモイルメチル] チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-チエニルメチルアミンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0281] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.94 (2s, 6H), 2.62 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.16Hz, J=9.90Hz), 2.94 (dd, 1H, J=3.63Hz), 4.24 (dd, 1H), 4.43 (m, 2H), 6.93-7.40 (m, 3H), 8.64 (t, 1H), 11.64 (brs, 1H)。

[0282] 実施例62

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (4-モルホリノフェニル) カルバモイルメチル] チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、4-モルホリノアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0283] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.93, 1.94 (2s, 6H), 2.81 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.16Hz, J=9.57Hz), 3.03 (m, 4H), 3.11 (dd, 1H, J=3.63Hz), 3.72 (m, 4H), 4.30 (dd, 1H), 6.88, 7.42 (2d, 4H, フェニル), 9.90 (s, 1H), 11.67 (brs, 1H)。

[0284] 実施例63

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-4- (3-ピリジル) チアゾールの製造

クロルアセトンの代わりに、3-ブロモアセチルピリジンをを用い、実施例17と同様にして上記目的化合物を得

65

た。

[0285] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.94, 1.96 (2s, 6H), 7.40-9.03 (m, 4H, ピリジル), 10.74 (brs, 1H)。

## [0286] 実施例64

4-(4-カルボキシフェニル)-2-イソプロピリデンヒドラジノチアゾールの製造

クロルアセトンの代わりに、4-ブロモアセチル安息香酸を用い、実施例17と同様にして上記目的化合物を得た。

[0287] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.94, 1.96 (2s, 6H), 7.43 (s, 1H), 7.96 (d, 4H, フェニル)。

## [0288] 実施例65

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(1-フェニルエチル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、α-メチルベンジルアミンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0289] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.32, 1.35 (2s, 3H), 1.93, 1.94 (2s, 6H), 2.56-2.68 (m, 1H), 2.92-3.00 (m, 1H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.88-4.93 (m, 1H), 7.20-7.31 (m, 5H, フェニル), 8.46-8.49 (m, 1H), 11.62 (brs, 1H)。

## [0290] 実施例66

5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-ヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン塩酸塩の製造

実施例1で製造した5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン5.3gに0.5N塩酸54mlを加えて、水蒸気蒸留を15分間行なった。反応混合物を冷却し、析出した白色結晶を濾取し、上記目的化合物4.6gを得た。

[0291] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 2.92-3.07 (m, 2H), 4.51-4.60 (brt, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.92 (d, 2H, J=8.57Hz), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.29-7.47 (m, 5H), 9.66 (brs, 1H)。

## [0292] 実施例67

2-ヒドラゾノ-5-[N-フェニルカルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンの製造

実施例33で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-フェニルカルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例66と同様にして上記目的化合物を得た。

66

[0293] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 2.84-2.94 (m, 1H), 3.14-3.30 (m, 1H), 4.36-4.42 (m, 1H), 7.05 (t, 1H, J=7.25Hz), 7.30 (t, 2H, J=7.92Hz), 7.55 (d, 2H, J=8.25Hz), 10.13 (s, 1H), 11.77 (d, 1H, J=13.85Hz)。

## [0294] 実施例68

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メチル-5-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3-アミノ-4-メチル安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0295] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.95 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.92 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.49Hz, J=9.24Hz), 3.25 (dd, 1H, J=3.96Hz), 3.84 (s, 3H), 4.34 (dd, 1H), 7.35-8.09 (m, 3H, フェニル), 9.60 (brs, 1H), 11.70 (brs, 1H)。

## [0296] 実施例69

2-イソプロピリデンヒドラジノ-4-トリフルオロメチルチアゾールの製造

クロルアセトンの代わりに、1-ブロモ-3,3,3-トリフルオロアセトンを用い、実施例17と同様にして上記目的化合物を得た。

[0297] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.87 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 7.07 (t, 1H), 8.54 (brs, 1H)。

## [0298] 実施例70

4-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラジノチアゾールの製造

クロルアセトンの代わりに、4-クロロアセト酢酸エチルエステルを用い、実施例17と同様にして上記目的化合物を得た。

[0299] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.26 (t, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 3.59 (2s, 2H), 4.18 (q, 2H), 6.45 (s, 1H)。

## [0300] 実施例71

4-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラジノチアゾールの製造

実施例70で製造した4-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラジノチアゾールを出発原料として用い、実施例14と同様にして上記目的化合物を得た。

[0301] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.88 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 3.46

67

(s, 2H)、6.49 (s, 1H)、11.34 (brs, 1H)。

【0302】実施例72

2-シクロペンチリデンヒドラゾノ-5-(4-ベンジルオキシベンジル)イミダゾリジン-4-オンの製造  
実施例66で製造した5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-ヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン塩酸塩 100mgをメタノール10mlに溶かし、シクロペンタノン82mgを加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール=60:1) で精製して白色結晶の上記目的化合物87mgを得た。

【0303】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.65-1.68 (m, 4H)、2.26-2.32 (m, 4H)、2.85 (dd, 1H, J=4.29 Hz, J=13.86 Hz)、2.94 (dd, 1H, J=4.94 Hz, J=14.18 Hz)、4.17 (brt, 1H)、5.03 (s, 2H)、6.88 (d, 2H, J=8.25 Hz)、7.10 (d, 2H, J=8.58 Hz)、7.29-7.45 (m, 5H)、7.60 (brs, 1H)、10.55 (brs, 1H)。

【0304】実施例73

2-ジシクロプロピルメチレンヒドラゾノ-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造

実施例67で製造した2-ヒドラゾノ-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オン塩酸塩及びジシクロプロピルケトンを出発原料として用い、実施例72と同様にして上記目的化合物を得た。

【0305】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 0.61-1.09 (m, 10H)、2.86 (dd, 1H, J=9.90 Hz, J=16.83 Hz)、3.17 (dd, 1H, J=3.63 Hz, J=16.50 Hz)、4.29 (dd, 1H, J=3.63 Hz, J=9.57 Hz)、7.05 (t, 1H, J=7.26 Hz)、7.30 (t, 2H, J=7.59 Hz)、7.56 (d, 2H, J=7.59 Hz)、10.10 (s, 1H)、11.67 (brs, 1H)。

【0306】実施例74

2-シクロヘキシルメチレンヒドラゾノ-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造

実施例67で製造した2-ヒドラゾノ-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オン塩酸塩及びシクロヘキサンカルボキサリデヒドを出発原料として用い、実施例72と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0307】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.07-1.76 (m, 10H)、2.18-2.26

68

(m, 1H)、2.85 (dd, 1H, J=9.90, 16.83 Hz)、3.17 (dd, 1H, J=3.30 Hz, J=16.17 Hz)、4.34 (dd, 1H, J=3.30 Hz, J=9.23 Hz)、7.00-7.61 (m, 6H)、10.11 (s, 1H)、11.78 (brs, 1H)。

【0308】実施例75

5-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノブチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン (化合物A) 及び2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(4-メトキシカルボニルアミノブチル)イミダゾリジン-4-オン (化合物B) の製造

O-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代わりに、N-ベンジルオキシカルボニル-L-リジンメチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

【0309】化合物A;

Rf値: 0.54 (ジクロロメタン: メタノール=9:1)

20 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.25-1.71 (m, 6H)、1.88 (s, 3H)、1.93 (s, 3H)、2.94-2.99 (m, 2H)、3.89 (t, 1H, J=4.95 Hz)、5.00 (s, 2H)、7.22 (m, 6H)、7.47 (s, 1H)、10.67 (brs, 1H)。

【0310】化合物B; Rf値: 0.48 (ジクロロメタン: メタノール=9:1)

30 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.25-1.70 (m, 6H)、1.87 (s, 3H)、1.93 (s, 3H)、2.91-2.95 (m, 2H)、3.50 (s, 1H)、3.89 (t, 1H, J=4.95 Hz)、7.08 (brs, 1H)、7.45 (brs, 1H)、10.67 (brs, 1H)。

【0311】実施例76

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(2-メチルプロピル)イミダゾリジン-4-オンの製造

O-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代わりに、L-ロイシンメチルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

40 【0312】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 0.87 (s, 3H)、0.89 (s, 3H)、1.86-1.94 (m, 1H)、1.88 (s, 3H)、1.93 (s, 3H)、3.88 (t, 1H, J=4.61 Hz)、7.52 (s, 1H)、10.63 (brs, 1H)。

【0313】実施例77

5-イソプロピル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

50 O-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代わりに、L-バリンメチルエステル塩酸塩を用い、実施

69

例1と同様にして上記目的化合物を得た。

[0314] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 0.83 (d, 3H, J=6.59Hz), 0.93 (d, 3H, J=6.93Hz), 1.89-2.06 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 3.81 (d, 1H, J=2.97Hz), 7.41 (brs, 1H), 10.80 (brs, 1H)。

#### [0315] 実施例78

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-〔2-(N-フェニルカルバモイル)エチル〕イミダゾリジン-4-オンの製造

(工程I) N<sup>α</sup>-tert-ブチルオキシカルボニル-L-グルタミン酸α-メチルエステル〔村木及び溝口 (Chem. Pharm. Bull., 19, 1708 (1971)) 10g、アニリン4.28g及びN-ヒドロキシベンズトリアゾール6.21gをジメチルホルムアミド50mlに溶かし、氷冷下、水溶性カルボジミドを加えて18時間、室温で攪拌した。反応液を酢酸エチル-水(各250ml)の混液に投入して分配した。有機層を1%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留した固体を酢酸エチル-n-ヘキサン混液から再結晶して、N<sup>α</sup>-tert-ブチルオキシカルボニル-L-(γ-フェニル)グルタミンメチルエステル11.48gを得た。

[0316] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.46 (s, 9H), 1.94 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.38 (m, 1H), 5.36 (brs, 1H), 7.07-7.60 (m, 5H), 8.52 (brs, 1H)。

[0317] (工程II) 工程Iで製造した化合物11.42gを4.5N塩化水素の酢酸エチル溶液35mlに加え、室温で20分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して、L-(γ-フェニル)グルタミンメチルエステル塩酸塩8.9gを得た。

[0318] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 2.13 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 7.00-7.62 (m, 5H), 8.63 (brs, 3H)。

[0319] (工程III) 工程IIで製造したL-(γ-フェニル)グルタミンメチルエステル塩酸塩を出発原料として、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

[0320] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.88 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.87-2.06 (m, 2H), 2.26-2.48 (m, 2H), 4.09 (dd, 1H, J=5.28Hz, J=10.56Hz), 7.01 (t, 1H, J=7.26Hz), 7.27 (t, 2H, J=7.59Hz), 7.59 (d, 2H, J=7.59Hz), 9.92

70

(s, 1H), 10.77 (brs, 1H)。

#### [0321] 実施例79

5-ベンジルオキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン(化合物C)及び2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン(化合物D)の製造

O-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代わりに、L-アスパラギン酸α-メチル, β-ベンジルエステル塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

#### [0322] 化合物C;

Rf値: 0.60 (ジクロロメタン:メタノール=9:1)

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.88 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.76 (d, 2H, J=5.61Hz), 4.19 (t, 1H, J=5.28Hz), 5.09 (s, 2H), 7.31-7.41 (m, 6H), 10.65 (brs, 1H)。

#### [0323] 化合物D;

Rf値: 0.51 (ジクロロメタン:メタノール=9:1)

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 2.02 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.54 (dd, 1H, J=10.56Hz, J=17.49Hz), 3.03 (dd, 1H, J=2.97Hz, J=17.49Hz), 3.74 (s, 3H), 4.28 (dd, 1H, J=2.64Hz, J=10.56Hz)。

#### [0324] 実施例80

5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

実施例79で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして上記目的化合物を得た。

[0325] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.88 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 2.61 (dd, 2H, J=0.99Hz, J=4.95Hz), 4.13 (t, 1H, J=5.28Hz), 7.29 (brs, 1H), 11.55 (brs, 1H)。

#### [0326] 実施例81

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)イミダゾリジン-4-オンの製造  
実施例80で製造した5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン及びアニリンを出発原料として用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0327] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.88 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.63 (dd, 1H, J=6.92, 15.50Hz), 2.

## 71

81 (dd, 1H, J=4.95, 15.83 Hz)、4.24 (t, 1H, J=5.28 Hz)、7.03 (t, 2H, J=7.26 Hz)、7.29 (t, 2H, J=7.59 Hz)、7.58 (d, 2H, J=7.59 Hz)、10.01 (s, 1H)、10.74 (brs, 1H)。

## [0328] 実施例82

5-(N-シクロプロピルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

実施例80で製造した5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン及びシクロプロピルアミンを出発原料として用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0329] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 0.50-0.82 (m, 4H)、2.01 (s, 3H)、2.07 (s, 3H)、2.37 (dd, 1H, J=10.23 Hz, J=15.51 Hz)、2.59-2.73 (m, 1H)、2.91 (dd, 1H, J=2.97 Hz, J=15.84 Hz)、4.29 (dd, 1H, J=2.97 Hz, J=9.90 Hz)。

## [0330] 実施例83

5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-(4-ブロモベンゼンスルホノヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

実施例66で製造した5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-ヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン塩酸塩173mgをテトラヒドロフラン10ml及び水5mlの混合溶媒に、溶解させ、水冷下、炭酸水素ナトリウム42mg、次いで4-ブロモベンゼンスルホニルクロライド180mgを加え、同温度で30分、室温下で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣に水とジクロロメタンを加えて分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、再び減圧濃縮した。残渣をシリカゲルガラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム：メタノール=50：1 (V/V) 混合溶媒により溶出し、上記目的化合物82mgを得た。

[0331] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 2.87 (dd, 1H, J=4.61 Hz, J=14.18 Hz)、2.93 (dd, 1H, J=4.95 Hz, J=14.19 Hz)、4.06 (brt, 1H)、5.05 (s, 2H)、5.91 (s, 1H)、6.80 (d, 2H, J=8.58 Hz)、6.99 (d, 2H, J=8.25 Hz)、7.33-7.49 (m, 5H)、7.74-7.85 (m, 4H)、8.93 (s, 1H)。

## [0332] 実施例84

2-(4-アセトアミドベンゼンスルホノヒドラゾノ)-5-(4-ベンジルオキシベンジル)イミダゾリジン-4-オンの製造

## 72

4-ブロモベンゼンスルホニルクロライドの代わりに、4-アセトアミドベンゼンスルホニルクロライドを用い、実施例83と同様にして上記目的化合物を得た。

[0333] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 2.05 (s, 3H)、2.78 (dd, 1H, J=4.94 Hz, J=14.18 Hz)、2.93 (dd, 1H, J=4.94 Hz, J=14.18 Hz)、4.05 (t, 1H, J=4.95 Hz)、5.02 (s, 2H)、5.76 (s, 1H)、6.81 (d, 2H, J=8.58 Hz)、7.02 (d, 2H, J=8.58 Hz)、7.31-7.45 (m, 5H)、7.73 (d, 2H, J=9.24 Hz)、7.86 (d, 2H, J=8.91 Hz)、8.78 (s, 1H)、10.39 (s, 1H)。

## [0334] 実施例85

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(1-フェニルエチル)カルバモイルメチル]イミダゾリジン-4-オンの製造

実施例80で製造した5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン及びα-メチルベンジルアミンを出発原料として用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0335] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.34 (d, 3H, J=6.93 Hz)、1.88 (s, 3H)、1.91 (s, 3H)、2.36-2.49 (m, 1H)、2.51-2.68 (m, 1H)、4.15 (brt, 1H)、4.88-4.91 (m, 1H)、7.08 (d, 1H, J=27.71 Hz)、7.18-7.31 (m, 5H)、8.38 (d, 1H, J=7.59 Hz)、10.73 (brs, 1H)。

## [0336] 実施例86

5-(4-イミダゾリルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オンの製造

O-ベンジル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の代わりに、L-ヒスチジンメチルエステル2塩酸塩を用い、実施例1と同様にして上記目的化合物を得た。

[0337] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.87 (s, 3H)、1.92 (s, 3H)、2.75 (dd, 1H, J=6.93 Hz, J=14.85 Hz)、2.97 (dd, 1H, J=4.29 Hz, J=14.84 Hz)、4.14 (dd, 1H, J=4.62 Hz, J=6.93 Hz)、6.80 (s, 1H)、7.26 (s, 1H)、7.54 (s, 1H)、10.70 (brs, 1H)。

## [0338] 実施例87

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-ア



73

ミノ安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0339】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.93 (s, 3H)、1.94 (s, 3H)、2.99 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.49Hz, J=9.24Hz)、3.17 (dd, 1H, J=3.62Hz)、3.84 (s, 3H)、4.32 (dd, 1H)、7.19-8.09 (m, 4H, フェニル)、10.56 (brs, 1H)、11.71 (brs, 1H)。

#### 【0340】実施例88

5-[N-(2-カルボキシフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

実施例87で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして上記目的化合物を得た。

【0341】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.94 (s, 3H)、1.95 (s, 3H)、3.04 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.67Hz, J=8.91Hz)、3.22 (dd, 1H, J=3.96Hz)、4.34 (dd, 1H)、7.14-8.39 (m, 4H, フェニル)、11.14 (brs, 1H)、11.90 (brs, 1H)。

#### 【0342】実施例89

5-[N-(5-カルボキシ-2-メチルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

実施例68で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(5-メトキシカルボニル-2-メチルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして上記目的化合物を得た。

【0343】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.95 (s, 6H)、2.27 (s, 3H)、2.91 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.50Hz, J=9.57Hz)、3.24 (dd, 1H, J=3.63Hz)、4.34 (dd, 1H)、7.32-8.09 (m, 3H)、9.59 (brs, 1H)、12.00 (brs, 1H)。

#### 【0344】実施例90

5-[N-(3,4-ジメトキシフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに3,4-ジメトキシアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0345】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1. 50

74

94 (s, 3H)、1.95 (s, 3H)、2.83 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.49Hz, J=9.57Hz)、3.12 (dd, 1H, J=3.96Hz)、3.71 (s, 3H)、3.72 (s, 3H)、4.31 (dd, 1H)、6.86-7.29 (m, 3H)、9.98 (brs, 1H)、11.69 (brs, 1H)。

#### 【0346】実施例91

3-エトキシカルボニルメチル-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

実施例15で得られた化合物及びアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0347】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.20 (t, 3H)、1.92 (s, 3H)、1.95 (s, 3H)、2.87 (dd, 1H, J=9.90Hz)、4.15 (q, 2H)、4.46 (d, 2H, J=2.97Hz)、4.54 (dd, 1H, J=3.63Hz)、7.03-7.57 (m, 5H, フェニル)、10.16 (brs, 1H)。

#### 【0348】実施例92

2-イソプロピリデンヒドラジノ-4-(3-チエニル)チアゾールの製造

クロルアセトンの代わりに3-ブロモアセチルチオフェンを用い、実施例17と同様にして上記目的化合物を得た。

【0349】NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 1.85 (s, 3H)、2.04 (s, 3H)、6.72 (s, 1H)、7.00-7.33 (m, 3H, チエニル)、8.66 (brs, 1H)。

#### 【0350】実施例93

4-[N-(3,4-ジメトキシフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラジノチアゾールの製造

実施例71で製造した4-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラジノチアゾール及び3,4-ジメトキシアニリンを出発原料として用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0351】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.88 (s, 3H)、1.92 (s, 3H)、3.52 (brs, 2H)、3.71 (s, 6H)、6.51 (brs, 1H)、6.86-7.33 (m, 3H)、9.92 (brs, 1H)、10.46 (brs, 1H)。

#### 【0352】実施例94

2-イソプロピリデンヒドラジノ-4-(2-チアゾリル)チアゾールの製造

クロルアセトンの代わりに3-ブロモアセチルチアゾールを用い、実施例17と同様にして上記目的化合物を得た。

75

[0353] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.94 (s, 3H)、1.96 (s, 3H)、7.39 (s, 1H)、7.69 (d, 1H, J=3.13 Hz)、7.85 (d, 1H)、10.88 (brs, 1H)。

[0354] 実施例95

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-(2-メトキシカルボニル-4-メチルフェニル)カルバモイルメチル)イミダゾリジン-4-オンの製造

実施例80で製造した5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン及び2-アミノ-5-メチル安息香酸メチルエステルを原料として用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0355] NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 2.02 (s, 3H)、2.08 (s, 3H)、2.34 (s, 3H)、2.66 (dd, 1H, J=10.89 Hz, J=16.49 Hz)、3.21 (dd, 1H, J=2.31 Hz, J=16.50 Hz)、3.92 (s, 3H)、4.44 (dd, 1H, J=2.31 Hz, J=10.89 Hz)、6.87 (s, 1H)、7.26 (s, 1H)、7.37 (dd, 1H, J=1.97 Hz, J=8.57 Hz)、7.84 (brs, 1H)、8.51 (d, 1H, J=8.58 Hz)、11.07 (brs, 1H)。

[0356] 実施例96

5-(N-(1-エトキシカルボニル-3-メチルブチル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりにL-ロイシンエチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0357] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 0.82-0.91 (m, 6H)、1.15-1.22 (m, 3H)、1.44-1.91 (m, 3H)、1.94 (brs, 6H)、2.63 (ddd, 1H, J=2.31 Hz, J=10.22 Hz, J=16.16 Hz)、2.95 (dd, 1H, J=3.30 Hz, J=16.16 Hz)、4.03-4.12 (m, 2H)、4.13-4.24 (m, 2H)、8.43 (dd, 1H, J=5.27 Hz, J=7.58 Hz)、11.65 (brs, 1H)。

[0358] 実施例97

5-(N-(3-エトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに3-アミノ安息香酸エチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0359] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.

76

32 (t, 3H)、1.94 (s, 3H)、1.95 (s, 3H)、2.90 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=1.65 Hz, J=9.24 Hz)、3.17 (dd, 1H, J=3.96 Hz)、4.25-4.37 (m, 3H)、7.15-8.25 (m, 4H, フェニル)、10.36 (brs, 1H)、11.70 (brs, 1H)。

[0360] 実施例98

5-(N-(1-エトキシカルボニル-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりにO-ベンジル-L-チロシンエチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0361] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.11 (t, 3H, J=6.93 Hz)、1.93 (brs, 6H)、2.51-2.62 (m, 1H)、2.65-2.98 (m, 3H)、4.03 (q, 2H, J=7.26 Hz)、4.14 (dd, 0.5H, J=3.63 Hz, J=9.89 Hz)、4.18 (dd, 0.5H, J=3.63 Hz, J=9.89 Hz)、4.31-4.40 (m, 1H)、5.06 (s, 2H)、6.92 (d, 2H, J=8.57 Hz)、7.13 (d, 2H, J=7.26 Hz)、7.14-7.44 (m, 5H)、8.52 (d, 1H, J=7.92 Hz)、11.65 (brs, 1H)。

[0362] 実施例99

5-(N-(1-カルボキシ-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造  
実施例98で製造した5-(N-(1-エトキシカルボニル-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル)カルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして上記目的化合物を得た。

[0363] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm; 1.93 (brs, 6H)、2.53-2.65 (m, 1H)、2.75-3.01 (m, 3H)、4.15 (ddd, 1H, J=2.96 Hz, J=10.22 Hz, J=22.43 Hz)、4.30-4.34 (m, 1H)、5.05 (s, 2H)、6.90 (d, 2H, J=8.58 Hz)、7.12 (d, 2H, J=8.58 Hz)、7.29-7.44 (m, 5H)、8.27 (d, 1H, J=7.92 Hz)。

[0364] 実施例100

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-(1-メトキシカルボニル-2-(3-インドリル)エチル)カルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりにL-トリ

## 77

プトファンメチルエステルを用い、実施例9と同様にし  
て上記目的化合物を得た。

[0365] NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm; 1.93  
(s, 1H)、1.98 (d, 3H, J=3.63 Hz)、2.51-2.60 (m, 1H)、2.89-  
2.97 (m, 1H)、3.21-3.24 (m, 2  
H)、4.13-4.17 (m, 1H)、4.84-  
4.90 (m, 1H)、6.79-7.10 (m, 2  
H)、7.23-7.35 (m, 2H)、7.67-  
7.73 (m, 1H)、8.89 (d, 1H, J=1  
2.20 Hz)。

## [0366] 実施例101

5- [N- (1-カルボキシ-3-メチルブチル) カル  
バモイルメチル] -2-イソプロピリデンヒドラゾノチ  
アゾリジン-4-オンの製造

実施例96で製造した5- [N- (1-エトキシカルボ  
ニル-3-メチルブチル) カルバモイルメチル] -2-  
イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを  
出発原料として用い、実施例14と同様にし上記目的  
化合物を得た。

[0367] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm; 0.  
81-0.89 (m, 6H)、1.46-1.51  
(m, 2H)、1.57-1.68 (m, 1H)、1.  
94 (brs, 6H)、2.49-2.66 (m, 1  
H)、2.95 (dd, 1H, J=3.30 Hz, J=  
16.49 Hz)、4.17-4.23 (m, 2H)、  
8.27 (dd, 1H, J=5.28 Hz, J=7.9  
1 Hz)。

## [0368] 実施例102

5- {N- [1-カルボキシ-2- (3-インドリル)  
エチル] カルバモイルメチル} -2-イソプロピリデン  
ヒドラゾノチアゾリジン-4-オンの製造

実施例100で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾ  
ノ-5- [N- [1-メトキシカルボニル-2- (3-  
インドリル) エチル] カルバモイルメチル] チアゾリジ  
ン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様  
にして上記目的化合物を得た。

[0369] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm; 1.  
94 (brs, 6H)、2.53-2.67 (m, 1  
H)、2.89-3.24 (m, 3H)、4.18 (d  
dd, 1H, J=3.30 Hz, J=10.22 Hz,  
J=22.43 Hz)、4.44-4.51 (m, 1  
H)、6.95-7.15 (m, 3H)、7.33  
(d, 1H, J=7.92 Hz)、7.53 (d, 1  
H, J=7.58 Hz)、8.38 (d, 1H, J=  
7.59 Hz)、10.85 (s, 1H)、11.76  
(brs, 1H)。

## [0370] 実施例103

5- [N- (3-カルボキシフェニル) カルバモイルメ  
チル] -2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン

## 78

-4-オンの製造

実施例97で製造した5- [N- (3-エトキシカルボ  
ニルフェニル) カルバモイルメチル] -2-イソプロピ  
リデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出発原料と  
して用い、実施例14と同様にし上記目的化合物を得  
た。

[0371] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm; 1.  
94 (s, 3H)、1.95 (s, 3H)、2.90  
(dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.50 Hz, J=9.2  
4 Hz)、3.17 (dd, 1H, J=3.96 Hz  
)、4.34 (dd, 1H)、7.40-8.22  
(m, 4H, フェニル)、10.32 (brs, 1  
H)。

## [0372] 実施例104

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (2-メ  
トキシカルボニルメチルフェニル) カルバモイルメチ  
ル] チアゾリジン-4-オンの製造

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに2-アミ  
ノフェニル酢酸メチルエステルを用い、実施例9と同様  
にして上記目的化合物を得た。

[0373] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm; 1.  
94 (2s, 6H)、2.81 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>  
=16.17 Hz, J=9.90 Hz)、3.16 (d  
d, 1H, J=3.63 Hz)、3.60 (s, 3  
H)、3.68 (s, 2H)、4.29 (dd, 1  
H)、7.16-7.37 (m, 4H, フェニル)、  
9.60 (brs, 1H)、11.69 (brs, 1  
H)。

## [0374] 実施例105

5- [N- (2-カルボキシメチルフェニル) カルバモ  
イルメチル] -2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾ  
リジン-4-オンの製造

実施例104で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾ  
ノ-5- [N- (2-メトキシカルボニルメチルフェニ  
ル) カルバモイルメチル] チアゾリジン-4-オンを出  
発原料として用い、実施例14と同様にし上記目的化  
合物を得た。

[0375] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm; 1.  
94 (s, 6H)、2.83 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=  
16.50 Hz, J=9.89 Hz)、3.17 (d  
d, 1H, J=3.63 Hz)、3.54 (s, 2  
H)、4.31 (dd, 1H)、7.07-8.20  
(m, 6H)、10.33 (brs, 1H)。

## [0376] 実施例106

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5 (R) - (N-フ  
ェニルカルバモイルメチル) チアゾリジン-4-オンの  
製造

(工程1) ジャーナル・オブ・ジ・オーガニック・ケミ  
ストリー、第47巻第4928頁 (1982年) に記  
載された方法により製造したメチル 2 (S) -ヒドロ

79

キシスクシナメート1g及びアニリン0.69gをテトラヒドロフラン-水(各10ml)の混液に溶解し、水溶性カルボジイミド塩酸塩2.59gを加えた。10%塩酸を加え、pHを4~5に保ち、室温で10分間反応した。反応液を酢酸エチル30mlで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。無色の油状物質としてメチル 2(S)-ヒドロキシ-N-フェニルスクシナメートを1.5g得た。

【0377】NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 2.8-2.9(m, 2H), 3.83(s, 3H), 4.58(dd, 1H, J=6.93Hz, J=3.96Hz), 7.08-7.51(m, 5H, フェニル), 7.87(brs, 1H)。

【0378】(工程2)工程1で製造した化合物を塩化メチレン30mlに溶解し、氷冷下、トリエチルアミン1.41ml、次いでメタンスルホニルクロリド0.78mlを加え、氷冷下に10分間攪拌した。反応液を0.1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥して、溶媒を減圧留去した。無色の油状物質として、メチル 2(S)-メタンスルホニルオキシ-N-フェニルスクシナメートを1.82g得た。

【0379】NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ ppm; 3.03-3.06(m, 2H), 3.17(s, 3H), 3.85(s, 3H), 5.46-5.51(m, 1H), 7.13-7.52(m, 5H, フェニル), 7.58(brs, 1H)。

【0380】(工程3)工程2で製造した化合物をエタノール20mlに溶解し、アセトンチオセミカルバゾン1.06g及び無水酢酸ナトリウム0.66gを加え、3時間加熱還流した。反応液を放冷し、生成した固体を濾取し、水で洗浄後、メタノールから再結晶し、白色結晶として上記目的化合物を0.56g得た。

【0381】[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=+2.61°(C=1.53, テトラヒドロフラン)  
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)測定値は、実施例33で製造した化合物のそれと同じであった。

【0382】実施例107  
2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5(S)-(N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オンの製造

メチル 2(S)-ヒドロキシスクシナメートの代わりにメチル 2(R)-ヒドロキシスクシナメートを用い、実施例106と同様にして上記目的化合物を得た。

【0383】[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=-2.58°(C=1.50, テトラヒドロフラン)  
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)測定値は、実施例33で製造した化合物のそれと同じであった。

【0384】実施例108  
5-[N-(4-クロル-2-メトキシカルボニルフェ

80

ニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-アミノ-5-クロル安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0385】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.93(s, 3H), 1.94(s, 3H), 2.98(dd, 1H, Jgem=16.50Hz, J=8.90Hz), 3.20(dd, 1H, J=3.96Hz), 3.84(s, 3H), 4.31(dd, 1H), 7.65-8.06(m, 3H, フェニル), 10.50(brs, 1H), 11.71(brs, 1H)。

【0386】実施例109

5-[N-(2-カルボキシ-4-クロルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例108で製造した5-[N-(4-クロル-2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0387】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.93(s, 3H), 1.95(s, 3H), 2.98(dd, 1H, Jgem=16.50Hz, J=9.08Hz), 3.17(dd, 1H, J=3.96Hz), 4.32(dd, 1H), 7.49-8.40(m, 3H, フェニル), 12.49(brs, 1H)。

【0388】実施例110

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2,3-ジメチルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2,3-ジメチルアニリンを用い、実施例9と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0389】NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94(s, 6H), 2.06(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.85(dd, 1H, J=9.90Hz, J=16.17Hz), 3.18(dd, 1H, J=3.63Hz, J=16.17Hz), 4.32(dd, 1H, J=3.95Hz, J=9.56Hz), 6.99-7.14(m, 3H), 9.53(s, 1H), 11.67(s, 1H)。

【0390】実施例111

5-[N-(2-フラニルメチル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-フラニルメチルアミンを用い、実施例9と同様にして、上

81

記目的化合物を得た。

[0391] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.94 (2s, 6H), 2.62 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.17Hz, J=9.57Hz), 2.94 (dd, 1H, J=3.96Hz), 4.21-4.34 (m, 3H), 6.25-7.58 (m, 3H), 8.50 (t, 1H, J=5.28Hz), 11.71 (brs, 1H)。

[0392] 実施例112

5-[N-(2,6-ジメチルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2,6-ジメチルアニリンを用い、実施例9と同様にして、上記目的化合物を得た。

[0393] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.95 (s, 6H), 2.13 (s, 6H), 2.85 (dd, 1H, J=9.57Hz, J=16.17Hz), 3.18 (dd, 1H, J=3.96Hz, J=16.17Hz), 4.33 (dd, 1H, J=3.63Hz, J=9.56Hz), 7.06 (s, 3H), 9.44 (s, 1H), 11.68 (brs, 1H)。

[0394] 実施例113

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシ-5-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3-アミノ-4-メトキシ安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0395] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.96 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.82Hz, J=8.91Hz), 3.82 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.32 (dd, 1H, J=3.95Hz), 7.15-8.62 (m, 3H, フェニル), 9.53 (brs, 1H), 11.69 (brs, 1H)。

[0396] 実施例114

5-[N-(5-カルボキシ-2-メトキシフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例113で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシ-5-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして、上記目的化合物を得た。

[0397] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.82Hz, J=9.24Hz), 3.28 (dd, 1H, J=3.63H

82

z), 4.31 (dd, 1H), 7.11-8.57 (m, 3H, フェニル), 9.50 (brs, 1H)。

[0398] 実施例115

5-[N-(4,5-ジメトキシ-2-エトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-アミノ-4,5-ジメトキシ安息香酸エチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0399] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.33 (t, 3H, J=6.93Hz), 1.93 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.01 (dd, 1H, J=9.24Hz, J=16.83Hz), 3.20 (dd, 1H, J=3.96Hz, J=16.83Hz), 3.77 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.27-4.35 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 11.71 (brs, 1H)。

[0400] 実施例116

5-[N-(2-カルボキシ-4,5-ジメトキシフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例115で製造した5-[N-(4,5-ジメトキシ-2-エトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして、上記目的化合物を得た。

[0401] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.02 (dd, 1H, J=8.91Hz, J=16.50Hz), 3.19 (dd, 1H, J=3.96Hz, J=16.83Hz), 3.76 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.33 (dd, 1H, J=3.63Hz, J=8.90Hz), 7.44 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 11.54 (brs, 1H)。

[0402] 実施例117

5-[N-(2-ベンジルオキシカルボニル-1(S)-メトキシカルボニルエチル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、L-アスパラギン酸 $\alpha$ -メチル,  $\beta$ -ベンジルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0403] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.92 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.57-2.99 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 4.18-4.35 (m, 1H), 4.69 (dd, 1H, J=6.93Hz, J=13.53Hz), 5.11 (s, 2H), 7.36 (brs, 5H), 8.65 (dd, 1H, J=3.30Hz, J=7.59H

83

z), 11.67 (brs, 1H)。

【0404】実施例118

5-[N-( $\alpha$ -エトキシカルボニルベンジル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、DL-フェニルグリシンエチルエステルを用い、実施例9と同様に上記目的化合物を得た。

【0405】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.10-1.14 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.66-2.76 (m, 1H), 2.99-3.09 (m, 1H), 4.04-4.13 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 1H), 5.38 (t, 1H, J=5.27 Hz), 7.38 (s, 5H), 8.91 (t, 1H, J=6.27 Hz), 11.65 (brs, 1H)。

【0406】実施例119

5-[N-( $\alpha$ -カルボキシベンジル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例118で製造した5-[N-( $\alpha$ -エトキシカルボニルベンジル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様に上記目的化合物を得た。

【0407】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.93 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.69 (dd, 1H, J=10.23 Hz, J=16.50 Hz), 3.07 (dd, 1H, J=3.63 Hz, J=16.83 Hz), 4.22 (dd, 1H, J=3.63 Hz, J=10.22 Hz), 5.34 (d, 1H, J=7.59 Hz), 7.32-7.39 (m, 5H), 8.84 (d, 1H, J=7.26 Hz)。

【0408】実施例120

5-[N-(2-ヒドロキシ-5-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3-アミノ-4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様に上記目的化合物を得た。

【0409】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.97 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.82 Hz, J=9.24 Hz), 3.28 (dd, 1H, J=3.96 Hz), 3.80 (s, 3H), 4.32 (dd, 1H), 6.94-8.54 (m, 3H, フェニル), 9.47 (brs, 1H), 10.83 (brs, 1H), 11.69 (brs, 1H)。

【0410】実施例121

5-[N-(5-カルボキシ-2-ヒドロキシフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

84

ル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例120で製造した5-[N-(2-ヒドロキシ-5-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様に上記目的化合物を得た。

【0411】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.98 (dd, 1H, J=16.49 Hz, J=8.91 Hz), 3.27 (dd, 1H, J=16.49 Hz, J=3.96 Hz), 4.32 (dd, 1H, J=8.91 Hz, J=3.96 Hz), 6.99-8.74 (m, 3H), 9.48 (brs, 1H), 10.86 (brs, 1H), 11.52 (brs, 1H)。

【0412】実施例122

5-[N-(4-フルオロフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、4-フルオロアニリンを用い、実施例9と同様に上記目的化合物を得た。

【0413】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.85 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.49 Hz, J=9.24 Hz), 3.14 (dd, J=3.96 Hz), 4.32 (dd, 1H), 7.11-7.60 (m, 4H, フェニル), 10.17 (brs, 1H), 11.69 (brs, 1H)。

【0414】実施例123

5-[N-(2-カルボキシ-4-メチルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例80で製造した5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン及び2-アミノ-5-メチル安息香酸メチルエステルを出発原料として用い、実施例9と同様に上記目的化合物を得た。

【0415】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 1.89 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.77-2.81 (m, 2H), 4.25 (t, 1H, J=5.61 Hz), 7.38 (dd, 1H, J=1.98 Hz, J=8.57 Hz), 7.78 (d, 1H, J=1.98 Hz), 8.31 (d, 1H, J=8.25 Hz), 11.13 (s, 1H)。

【0416】実施例124

85

5-[N-(4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-アミノ-5-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0417] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.93 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.88 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.50Hz, J=9.24Hz), 3.13 (dd, 1H, J=3.96Hz), 3.81 (s, 3H), 4.28 (dd, 1H), 6.96-7.74 (m, 3H, フェニル), 9.69 (brs, 1H), 10.15 (brs, 1H), 11.68 (brs, 1H)。

[0418] 実施例125

5-[N-(2-カルボキシ-4-ヒドロキシフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例124で製造した5-[N-(4-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして、上記目的化合物を得た。

[0419] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (s, 6H), 2.93 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.50Hz, J=9.23Hz), 3.14 (m, 1H), 4.29-4.31 (m, 1H), 6.97-8.09 (m, 3H, フェニル), 9.60 (brs, 1H), 10.67 (brs, 1H), 11.68 (brs, 1H)。

[0420] 実施例126

5-[N-(4-[(6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシ]フェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、T. Yoshioka, T. Fujita, T. Kanai, Y. Aizawa, T. Kurumada, K. Hasegawa, H. Horikoshi, J. Med. Chem., 32, 421 (1989) に従って製造した6-アセトキシ-2-[(4-アミノフェノキシ)メチル]-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0421] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.33 (s, 3H), 1.8-2.1 (m, 17H), 2.30 (s, 3H), 2.62 (t, 2H, J=6.60Hz), 2.82 (dd, 1H, J=9.57Hz, J=16.49Hz), 3.12 (dd, 1H, J=3.96Hz, J=16.49Hz), 3.97 (q, 2H), 4.31 (dd, 1H, J=3.96H

86

z, J=9.57Hz), 6.92 (d, 2H, J=8.90Hz), 7.45 (d, 2H, J=9.24Hz), 9.97 (s, 1H), 11.69 (brs, 1H)。

[0422] 実施例127

5-[N-(4-[(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシ]フェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

10 実施例126で製造した5-[N-(4-[(6-アセトキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル)メトキシ]フェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン0.6gをメタノール10mlに溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-0.1N塩酸の混合液で抽出した。有機層を取り、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、溶媒を減圧下留去した。淡黄色の無定形粉末として、上記目的化合物を0.49g得た。

[0423] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.29 (s, 3H), 1.8-2.1 (m, 17H), 2.56 (t, 2H), 2.82 (dd, 1H, J=9.57Hz, J=16.49Hz), 3.12 (dd, 1H, J=3.63Hz, J=16.49Hz), 3.92 (q, 2H), 4.31 (dd, 1H, J=3.63Hz, J=9.57Hz), 6.91 (d, 2H, J=9.24Hz), 7.45 (d, 2H, J=8.91Hz), 9.96 (s, 1H), 11.70 (brs, 1H)。

30 [0424] 実施例128

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3-(トリフルオロメチル)アニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

[0425] NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94, 1.95 (s, s, 6H), 2.92 (dd, 1H, J=9.23Hz, 16.83Hz), 3.18 (dd, 1H, J=3.96Hz, 16.83Hz), 4.34 (dd, 1H, J=3.96Hz, 9.23Hz), 7.41 (d, 1H, J=7.59Hz), 7.56 (t, 1H, J=7.92Hz), 7.72 (d, 1H, J=8.25Hz), 8.07 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 11.72 (brs, 1H)。

[0426] 実施例129

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン

50 4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、4-メ

87

トキシ-2-メチルアニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0427】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.81 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.16Hz, J=9.57Hz), 3.15 (dd, 1H, J=3.96Hz), 3.72 (s, 3H), 4.30 (dd, 1H), 6.70-7.20 (m, 3H, フェニル), 9.38 (brs, 1H), 11.68 (brs, 1H)。

【0428】実施例130

5-[N-(4-フルオロ-2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-アミノ-5-フルオロ安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0429】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.93 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.50Hz, J=9.24Hz), 3.18 (dd, 1H, J=3.96Hz), 3.84 (s, 3H), 4.31 (dd, 1H), 7.45-7.98 (m, 3H, フェニル), 10.39 (brs, 1H), 11.70 (brs, 1H)。

【0430】実施例131

5-[N-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例130で製造した5-[N-(4-フルオロ-2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0431】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.01 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.83Hz, J=8.90Hz), 3.20 (dd, 1H, J=3.96Hz), 4.32 (dd, 1H), 7.44-8.34 (m, 3H, フェニル), 10.91 (brs, 1H), 11.60 (brs, 1H)。

【0432】実施例132

5-[N-(3-フルオロ-2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-アミノ-6-フルオロ安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0433】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.86

88

(dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.82Hz, J=9.24Hz), 3.14 (dd, 1H, J=3.63Hz), 3.79 (s, 3H), 4.28 (dd, 1H), 7.08-7.57 (m, 3H, フェニル), 10.21 (brs, 1H), 11.68 (brs, 1H)。

【0434】実施例133

5-[N-(2-カルボキシ-3-フルオロフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例132で製造した5-[N-(3-フルオロ-2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0435】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (2s, 6H), 2.88 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.50Hz, J=9.57Hz), 3.17 (dd, 1H, J=3.63Hz), 4.29 (dd, 1H), 7.04-7.59 (m, 3H, フェニル), 10.26 (brs, 1H), 11.75 (brs, 1H)。

【0436】実施例134

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシカルボニル-5-メチルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-アミノ-4-メチル安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0437】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.93 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.01 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.50Hz, J=8.91Hz), 3.20 (dd, 1H, J=3.96Hz), 3.84 (s, 3H), 4.31 (dd, 1H), 7.02-8.04 (m, 3H, フェニル)。

【0438】実施例135

5-[N-(2-カルボキシ-5-メチルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例134で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシカルボニル-5-メチルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0439】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.05 (dd, J<sub>gem</sub>=16.50Hz, J=8.58Hz), 3.20 (m, 1H), 4.32 (dd, 1H, J=3.96Hz), 6.97



89

—8.28 (m, 3H, フェニル), 11.18 (brs, 1H), 11.73 (brs, 1H), 13.42 (brs, 1H)。

【0440】実施例136

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(3-メトキシカルボニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0441】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.96 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.82Hz, J=8.91Hz), 3.19 (dd, 1H, J=3.96Hz), 3.91 (s, 3H), 4.35 (dd, 1H), 7.87 (brs, 1H), 8.26 (brs, 1H), 8.42 (brs, 1H), 10.71 (brs, 1H), 11.72 (brs, 1H)。

【0442】実施例137

5-[N-(3-カルボキシ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン  
実施例136で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(3-メトキシカルボニル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0443】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.94 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.96 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.49Hz, J=8.91Hz), 3.20 (dd, 1H, J=3.96Hz), 4.35 (dd, 1H), 7.85 (brs, 1H), 8.26 (brs, 1H), 8.37 (brs, 1H), 10.68 (brs, 1H), 11.76 (brs, 1H)。

【0444】実施例138

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン  
4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、4-(トリフルオロメチル)アニリンを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0445】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.93 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.93 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=16.50Hz, J=9.24Hz), 3.20 (dd, 1H, J=3.96Hz), 4.35 (dd, 1H), 7.66-7.79 (m, 4H, フェニル), 10.49 (brs, 1H), 11.71 (brs, 1H)。

90

【0446】実施例139

2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(4-メトキシ-2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン

4-アミノ安息香酸エチルエステルの代わりに、2-アミノ-5-メトキシ安息香酸メチルエステルを用い、実施例9と同様にして上記目的化合物を得た。

【0447】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.93 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.91 (dd, 1H, J=16.50Hz, J=9.24Hz), 3.16 (dd, 1H, J=16.50Hz, J=3.63Hz), 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.30 (dd, 1H, J=9.24Hz, J=3.63Hz), 7.17-7.84 (m, 3H, フェニル), 10.24 (brs, 1H), 11.70 (brs, 1H)。

【0448】実施例140

5-[N-(2-カルボキシ-4-メトキシフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

実施例139で製造した2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(4-メトキシ-2-メトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オンを出発原料として用い、実施例14と同様にして、上記目的化合物を得た。

【0449】NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.93 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.96 (dd, 1H, J=16.50Hz, J=9.24Hz), 3.17 (dd, 1H, J=16.50Hz, J=3.63Hz), 3.77 (s, 3H), 4.31 (dd, 1H, J=9.24Hz, J=3.63Hz), 7.17-8.21 (m, 3H, フェニル), 10.76 (brs, 1H), 11.72 (brs, 1H), 13.60 (brs, 1H)。

【0450】薬理試験

一般式(1)の化合物のメイラード反応阻害作用は以下に述べるスクリーニング系により確認された。

【0451】リゾチームとフルクトースを0.2Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH7.4)にそれぞれ10mg/ml, 100mMの濃度となるように溶解し、37℃で3日間インキュベーションした後、一定量を取りだしSDS-PAGEを用い、電気泳動を行なった。電気泳動後、0.2%クマーシー ブリリアント ブルーR-250で染色後、デンストメーターにより二量体の生成量を定量した。

【0452】供試化合物はインキュベーション前に添加し、さまざまな濃度における二量体生成に対する抑制効果を調べて、IC<sub>50</sub>値を求めた。そして、グリケーション阻害剤として既知化合物であるアミノグアニジンを陽性対照とし、IC<sub>50</sub>値を用いた対アミノグアニジン比

(アミノグアニジンのIC<sub>50</sub>値/供試化合物のIC<sub>50</sub>値)を求めた。

【0453】供試化合物は以下の通りである。

【0454】1. 5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

2. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-メチルイミダゾリジン-4-オン

3. 5-ベンジル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

4. 5-(4-ヒドロキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

5. 5-[4-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

6. 5-[4-(4-クロロベンジルオキシ)ベンジル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

7. 5-(4-ヒドロキシフェニル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

8. 5-(4-ヒドロキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノ-3-(4-メトキシベンジル)イミダゾリジン-4-オン

9. 3-ベンジル-5-(4-ヒドロキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

10. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(4-フェニルチオベンジル)イミダゾリジン-4-オン

11. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(4-メチルチオベンジル)チアゾリジン-4-オン

12. 5-(4-ベンジルオキシベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

13. 5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

14. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-プロピルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オン

15. 5-[N-(4-エトキシカルボニルフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

16. 5-[N-(4-カルボキシフェニル)カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

17. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イル)カルバモイルメチル]チアゾリジン-4-オン

18. 5-(N-シクロヘキシルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

19. 5-(N-エトキシカルボニルメチルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

ン-4-オン

20. 5-カルボキシメチル-3-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

21. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-3-フェニルチアゾリジン-4-オン

22. 2-イソプロピリデンヒドラジノ-4-フェニルチアゾール

23. 2-イソプロピリデンヒドラジノ-4-メチルチアゾール

24. 4-(4-クロロフェニル)-2-イソプロピリデンヒドラジノチアゾール

25. 2-イソプロピリデンヒドラジノ-4-(4-フェニルチオフェニル)チアゾール

26. 4-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-イソプロピリデンヒドラジノチアゾール

27. 4-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]-2-イソプロピリデンヒドラジノチアゾール

28. 2-イソプロピリデンヒドラジノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾール

29. 9-ベンジルオキシメチル-1,4,5,7-テトラザビシクロ[4.3.0]ノナン-5-エン-3,8-ジオン

30. 5-(N-ベンジルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

31. 5-(N-イソプロピルカルバモイルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

32. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(N-フェニルカルバモイルメチル)チアゾリジン-4-オン

33. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-(4-ニトロベンジル)イミダゾリジン-4-オン

34. 5-[4-(4-クロロフェニルチオ)ベンジル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

35. 5-[4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

36. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[4-(2-チエニルメトキシ)ベンジル]イミダゾリジン-4-オン

37. 5-(4-ベンジルベンジル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

38. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[4-(2-フェニルエトキシ)ベンジル]イミダゾリジン-4-オン

39. 5-[4-(4-クロロベンゾイルアミノ)ベンジル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

40. 5-(3-インドリルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

## 93

41. 5- (5-ヒドロキシ-3-インドリルメチル) -  
2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-  
オン
42. 5- (3, 4-ジヒドロキシベンジル) -2-イソ  
プロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン
43. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-メトキシカ  
ルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン
44. 5-ベンジルオキシカルボニルメチル-2-イソプ  
ロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン
45. 5-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒド 10  
ラゾノイミダゾリジン-4-オン
46. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- (N-フェ  
ニルカルバモイルメチル) イミダゾリジン-4-オン
47. 5- (N-カルボキシメチルカルバモイルメチル)  
-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-  
オン
48. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [4- (3  
-ピリジルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-4-オン
49. 5- [N- (3, 4-ジフルオロフェニル) カルバ 20  
モイルメチル] -2-イソプロピリデンヒドラゾノチア  
ゾリジン-4-オン
50. 5- [N- (4-ベンジルオキシフェニル) カルバ  
モイルメチル] -2-イソプロピリデンヒドラゾノチア  
ゾリジン-4-オン
51. 5- [N- (4-クロルフェニル) カルバモイルメ  
チル] -2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジ  
ン-4-オン
52. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (4  
-メトキシフェニル) カルバモイルメチル] チアゾリジ 30  
ン-4-オン
53. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (4  
-メチルフェニル) カルバモイルメチル] チアゾリジ  
ン-4-オン
54. 5- [N- (2-カルボキシ-4-メチルフェニ  
ル) カルバモイルメチル] -2-イソプロピリデンヒド  
ラゾノチアゾリジン-4-オン
55. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (4  
-メチルチオフェニル) カルバモイルメチル] チアゾリ  
ジン-4-オン
56. 5- [N- (4-ブロムフェニル) カルバモイルメ  
チル] -2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジ  
ン-4-オン
57. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N-  
(3, 4, 5-トリクロルフェニル) カルバモイルメチ  
ル] チアゾリジン-4-オン
58. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N-  
(3, 4-メチレンジオキシフェニル) カルバモイルメ  
チル] チアゾリジン-4-オン
59. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (1 50

## 94

- ナフチル) カルバモイルメチル] チアゾリジン-4-  
オン
60. 5- [N- (3, 5-ジクロルフェニル) カルバモ  
イルメチル] -2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾ  
リジン-4-オン
61. 3-エトキシカルボニルメチル-5- (N-フェニ  
ルカルバモイルメチル) -2-イソプロピリデンヒドラ  
ゾノチアゾリジン-4-オン
62. 5- (4-ベンジルオキシカルボニルアミノブチ  
ル) -2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジ  
ン-4-オン
63. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- (4-メト  
キシカルボニルアミノブチル) イミダゾリジン-4-オン
64. 5- (N-シクロプロピルカルバモイルメチル) -  
2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-  
オン
65. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- (N-メチ  
ル-N-フェニルカルバモイルメチル) チアゾリジン-  
4-オン
66. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (3  
ピリジルメチル) カルバモイルメチル] チアゾリジ  
ン-4-オン
67. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- (2-メチ  
ルプロピル) イミダゾリジン-4-オン
68. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (3  
-イミダゾール-1-イル) プロピルカルバモイルメチ  
ル] チアゾリジン-4-オン
69. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- (N-モル  
ホリノカルバモイルメチル) チアゾリジン-4-オン
70. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (2  
-チエニルメチル) カルバモイルメチル] チアゾリジ  
ン-4-オン
71. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (4  
-モルホリノフェニル) カルバモイルメチル] チアゾリ  
ジン-4-オン
72. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (1  
-フェニルエチル) カルバモイルメチル] チアゾリジ  
ン-4-オン
73. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5- [N- (1  
-フェニルエチル) カルバモイルメチル] イミダゾリジ  
ン-4-オン
74. 5- (4-ベンジルオキシベンジル) -2-ヒドラ  
ゾノイミダゾリジン-4-オン塩酸塩
75. 5- (4-ベンジルオキシベンジル) -2- (4-  
プロモベンゼンスルホノヒドラゾノイミダゾリジン-4  
-オン
76. 2- (4-アセトアミドベンゼンスルホノヒドラゾ  
ノ) -5- (4-ベンジルオキシベンジル) イミダゾリ  
ジン-4-オン

95

77. 2-シクロペンチリデンヒドラゾノ-5-(4-ベンジルオキシベンジル) イミダゾリジン-4-オン
78. 5-(4-イミダゾリルメチル)-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン
79. 5-イソプロピル-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン
80. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[2-(N-フェニルカルバモイル) エチル] イミダゾリジン-4-オン
81. 2-ヒドラゾノ-5-(N-フェニルカルバモイルメチル) チアゾリジン-4-オン 10
82. 2-ジシクロプロピルメチレンヒドラゾノ-5-(N-フェニルカルバモイルメチル) チアゾリジン-4-オン
83. 2-シクロヘキシルメチレンヒドラゾノ-5-(N-フェニルカルバモイルメチル) チアゾリジン-4-オン
84. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メチル-5-メトキシカルボニルフェニル) カルバモイルメチル] チアゾリジン-4-オン
85. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシカルボニル-4-メチルフェニル) カルバモイルメチル] チアゾリジン-4-オン
86. 2-イソプロピリデンヒドラジノ-4-トリフルオロメチルチアゾール
87. 4-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラジノチアゾール
88. 4-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラジノチアゾール
89. 2-イソプロピリデンヒドラジノ-4-(3-ピリジル) チアゾール 30
90. 5-[N-(3, 4-ジメトキシフェニル) カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン
91. 5-[N-(5-カルボキシ-2-メチルフェニル) カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン
92. 5-[N-(2-カルボキシフェニル) カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン
93. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシカルボニルフェニル) カルバモイルメチル] チアゾリジン-4-オン
94. 4-[N-(3, 4-ジメトキシフェニル) カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラジノチアゾール
95. 2-イソプロピリデンヒドラジノ-4-(2-チアゾリル) チアゾール
96. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシカルボニル-4-メチルフェニル) カルバモ

96

- イルメチル] イミダゾリジン-4-オン
97. 5-[N-(1-エトキシカルボニル-3-メチルブチル) カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン
98. 4-(4-カルボキシフェニル)-2-イソプロピリデンヒドラジノチアゾール
99. 2-イソプロピリデンヒドラジノ-4-(3-チエニル) チアゾール
100. 5-[N-(1-エトキシカルボニル-2-(4-ベンジルオキシフェニル) エチル) カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン
101. 5-[N-(1-カルボキシ-2-(4-ベンジルオキシフェニル) エチル) カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン
102. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(1-メトキシカルボニル-2-(3-インドリル) エチル) カルバモイルメチル] チアゾリジン-4-オン
103. 5-[N-(1-カルボキシ-3-メチルブチル) カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン
104. 5-[N-(1-カルボキシ-2-(3-インドリル) エチル) カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン
105. 5-[N-(3-エトキシカルボニルフェニル) カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン
106. 5-[N-(3-カルボキシフェニル) カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン
107. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-[N-(2-メトキシカルボニルメチルフェニル) カルバモイルメチル] チアゾリジン-4-オン
108. 5-[N-(2-カルボキシメチルフェニル) カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン
109. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5(R)-[N-フェニルカルバモイルメチル] チアゾリジン-4-オン
110. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5(S)-[N-フェニルカルバモイルメチル] チアゾリジン-4-オン 40
111. 5-[N-(2-カルボキシ-4-クロルフェニル) カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン
112. 5-[N-(2, 6-ジメチルフェニル) カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン
113. 5-[N-(5-カルボキシ-2-メトキシフェニル) カルバモイルメチル]-2-イソプロピリデンヒ

## 97

ドラゾノチアゾリジン-4-オン

114. 5-〔N-(2-カルボキシ-4, 5-ジメトキシフェニル) カルバモイルメチル〕-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

115. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-〔N-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) カルバモイルメチル〕チアゾリジン-4-オン

116. 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-5-〔N-(4-メトキシ-2-メチルフェニル) カルバモイルメチル〕チアゾリジン-4-オン

117. 5-〔N-(2-カルボキシ-4-フルオロフェニル) カルバモイルメチル〕-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

118. 5-〔N-(3-フルオロ-2-メトキシカルボニルフェニル) カルバモイルメチル〕-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

119. 5-〔N-(2-カルボキシ-3-フルオロフェニル) カルバモイルメチル〕-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

120. 5-〔N-(2-カルボキシ-5-メチルフェニル) カルバモイルメチル〕-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

結果を表1～表3に示す。

[0455]

[表1]

30

## 98

供試化合物	アミノグアニジンのIC <sub>50</sub> 値	
	供試化合物のIC <sub>50</sub> 値	
1	3.6	
2	2.8	
3	1.6	
4	4.8	
5	8.0	
6	8.3	
7	1.1	
8	1.8	
9	1.3	
10	5.4	
11	1.2	
12	1.1	
13	2.5	
14	3.1	
15	1.2	
16	1.9	
17	3.5	
18	1.5	
19	4.8	
20	3.0	
21	0.8	
22	3.1	
23	3.0	
24	2.8	
25	1.4	
26	4.4	
27	1.8	
28	4.4	
29	0.6	
30	3.5	
31	2.5	
32	5.5	
33	2.4	
34	0.6	
35	0.8	
36	3.5	
37	1.7	
38	4.2	
39	1.7	
40	2.6	

[0456]

[表2]

99

供試化合物	アミノグアニジンの $IC_{50}$ 値
	供試化合物の $IC_{50}$ 値
41	4.5
42	78.9
43	5.4
44	5.2
45	4.8
46	5.7
47	0.3
48	11.0
49	7.4
50	0.3
51	5.3
52	10.2
53	0.8
54	9.2
55	0.8
56	1.2
57	1.3
58	1.8
59	0.6
60	1.1
61	0.91
62	5.7
63	5.3
64	4.5
65	6.8
66	4.6
67	2.6
68	3.5
69	5.0
70	3.6
71	5.8
72	7.0
73	1.3
74	0.6
75	1.5
76	1.4
77	2.2
78	4.0
79	1.5
80	3.1

{0.457}

【表3】

100

供試化合物	アミノグアニジンの $IC_{50}$ 値
	供試化合物の $IC_{50}$ 値
81	0.8
82	2.3
83	1.8
84	7.9
85	0.25
86	3.4
87	3.3
88	0.94
89	1.6
90	4.2
91	3.7
92	2.0
93	2.6
94	33.7
95	3.9
96	2.3
97	4.2
98	1.1
99	1.5
100	4.3
101	1.7
102	1.7
103	1.0
104	0.7
105	3.2
106	2.8
107	3.1
108	4.5
109	5.8
110	5.6
111	8.8
112	6.4
113	8.5
114	5.4
115	12.0
116	7.3
117	7.0
118	6.1
119	10.5
120	5.3

10

20

30

## 【0458】製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して一錠中に50mgの活性成分を有する錠剤100錠を得た。

## 【0459】

5- (4-ベンジルオキシベンジル) -2-イソプロ  
ピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン 5g  
ラウリル硫酸ナトリウム 0.2g  
ステアリン酸マグネシウム 0.2g  
結晶セルロース 4.6g

## 40 製剤例2

5- [4- (4-クロルベンジルオキシ) ベンジル]  
-2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-  
4-オン 5g  
ポリエチレングリコール (分子量: 4000) 0.3g  
塩化ナトリウム 0.9g  
ポリオキシエチレン-ソルビタンモノオレート 0.4g

メタ重亜硫酸ナトリウム 0.1g

メチル-パラベン 0.18g

50 プロピル-パラベン 0.02g

101

注射用蒸留水 10.0ml  
 上記バラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを攪拌しながら80℃で上記の約半量の蒸留水に溶解させる。得られた溶液を40℃まで冷却し、本発明の有効成分化合物、次いでポリエチレングリコール及び

102

ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを、上記溶液中に溶解させる。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌濾過することにより滅菌して、注射剤を調製する。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C07D 277/50				
277/54				
401/04	233			
403/06	209			
409/04	233			
417/04	213			
	233			
	333			
417/12	215			
487/04	144	7019-4C		
/(C07D 403/06				
209:00				
233:00)				
(C07D 487/04				
233:00				
253:00)				

(72)発明者 遠山 祐子  
 滋賀県滋賀郡志賀町高城192-163

(72)発明者 杉山 和久  
 滋賀県大津市平津1丁目17番28号 セジュール平津B-202